

Aus dem Pathologischen Institut
des Städtischen Krankenhauses
Berlin-Moabit

Dirig. Arzt: Professor Dr. med. Karlferdinand Kloos

ZUR KORRELATIONSPATHOLOGIE DES SPÄTFETALEN THYMUS

**VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN AN THYMUS, NEBENNIERE
UND PLACENTA BEI PERINATALEN TODESFÄLLEN.**

Inaugural-Dissertation

zur

**Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin**

vorgelegt von

Michael Wiegand

Kirchhain/NL

1972

Aus dem Pathologischen Institut
des Städtischen Krankenhauses
Berlin-Moabit

Dirig. Arzt: Professor Dr. med. Karlferdinand Kloos

ZUR KORRELATIONSPATHOLOGIE DES SPÄTFETALEN THYMUS

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN AN THYMUS, NEBENNIERE
UND PLACENTA BEI PERINATALEN TODESFÄLLEN.



Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Michael Wiegand

Kirchhain/NL

Referent: Professor Dr.med. Karlferdinand Kloss

Korreferent: Professor Dr.med. Friedrich Lindlar



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 14. Juni 1972

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. EINLEITUNG	
Problemstellung und wissenschaftliche Grundlagen	5
B. MATERIAL UND METHODIK	15
C. ERGEBNISSE	
I. DIE KORRELATION VERSCHIEDENER LETALFAKTOREN BEI PERINATALEN TODESFÄLLEN MIT UNTERSCHIED- LICHEN THYMUSBEFUNDEN, KÖRPERGEWICHTEN UND LEBENSZEITEN.	16
II. DIE KORRELATION ZWISCHEN PLACENTAMORPHOLOGIE UND BEFUNDEN AN DER INNEREN BRUSTDRÜSE BEI PERINATALEN TODESFÄLLEN.	22
III. DIE KORRELATION ZWISCHEN NEBENNIERENRINDEN- BEFUNDEN UND BEFUNDEN AN DER INNEREN BRUST- DRÜSE BEI PERINATALEN TODESFÄLLEN.	27
IV. GEWICHTSKORRELATIONEN ZWISCHEN NEBENNIERE UND THYMUS BEI PERINATALEN TODESFÄLLEN MIT UNTERSCHIEDLICHEN BEFUNDEN AN DER INNEREN BRUSTDRÜSE.	33
D. BESPRECHUNG	40
E. ZUSAMMENFASSUNG	49
F. LITERATURVERZEICHNIS	52
G. LEBENS LAUF	61



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A. E I N L E I T U N G

1. Problemstellung und wissenschaftliche Grundlagen

Große Varianten der Entwicklung der Nebennierenrinde, insbesondere ihrer Fetalzone, sowie davon abhängig auch Varianten ihrer Involution und der Thymusmorphologie bei perinatalen Todesfällen sind lange bekannt. Schon DOUGHERTY und WHITE (1944, 1952) haben die Abhängigkeit der Involution des Thymus von der Nebennierenrinde beobachtet: Nebennierenrinden-Steroide haben einen depressorischen Einfluss auf den Thymus und in gleicher Weise auch auf den übrigen lymphatischen Apparat (FACHET 1968, DOUGHERTY und BERLINER 1963, LUNDIN und SCHELLIN 1968, OSABA 1966, WINICK und COSCIA 1968, TESSERAUX 1959, DREWS 1968, METCALF 1964, CSABA et al. 1967, MILLER und DUKOR 1964).

Regelrechte oder überschießende Entwicklung der Innenzone des fetalen Interrenalorgans bedarf während der Gravidität bis mens V einer Zufuhr von HCG aus der Placenta, ab mens V ist für die weitere Entwicklung der Nebennierenrinde des Feten zusätzlich der diencephalo-hypophysäre Faktor ACTH von entscheidender Bedeutung (TEN BERGE 1966, BEARN 1968, DHOM 1965, MAYAMA et al. 1969, SHIMA und PINCUS 1969, STARK et al. 1965, BENIRSCHKE 1956, WALSER und MÜLLER 1968).

In jüngster Zeit haben biochemische Untersuchungen von DICZFALUSY und LAURITZEN (1961), DICZFALUSY (1964), FRANDSEN und STAKEMANN (1961, 1963, 1964), LAURITZEN und LEHMANN (1965, 1966) bewiesen, daß hormonelle Beziehungen zwischen der Placenta und der Nebennierenrinde des Feten bestehen (HALL und HEINTZ 1969). Danach ist die Oestriolbildung der Placenta in einem großen Maß abhängig von der Zufuhr von Dehydroepiandrosteron-sulfat (DHES) aus der Innenzone der fetalen Nebennierenrinde. Dieses Hormon wird vom Termin der Höchstproduktion des Choriongonadotropins gegen Ende der siebenten Gestationswoche, somit 2 bis 3 Wochen nach dem Erscheinen des ersten Interrenalblastems, nachweisbar. Die bei ungestörter Trophoblastfunktion

weitgehend autonome HCG-Produktion erfährt durch Oestriol eine Steigerung, durch unverbrauchtes DHES eine Hemmung.

Die Entwicklung des fetalen Interrenalorgans ist somit direkt abhängig 1. von dem placentaren Reglerkreis DHES-Oestriol-HCG und 2. von dem hypophysären Reglerkreis mit dem stimulierenden fetal-hypophysären Faktor.

Infolge der bereits erwähnten Zusammenhänge zwischen Form und Funktion des Thymus mit der Corticoidproduktion der Nebennierenrinde zeigt auch die Thymusdrüse bei perinatalen Todesfällen erhebliche Strukturdifferenzen (BIERICH et al. 1967, AUERBACH 1964, METCALF 1966, KOSTOWIECKI 1969). Diese beziehen sich auf Veränderungen der Rinde, des Markes mit den Hassalschen Körperchen sowie der Septen. Die regelrechte Funktion des Thymus ist deswegen von so wesentlicher Bedeutung, weil dieses Organ in der Perinatalperiode einen wichtigen Produktionsort für immunologisch kompetente Zellen darstellt (BURNET 1962, ARCHER et al. 1961, MARVANOVÁ 1969, VAN FURTH und SCHUIT 1965, GAD und CLARK jr. 1968, KAY et al. 1962, GREGORY und LAJTHA 1968, OSABA 1966, METCALF 1966, HESS 1968, FACHET et al. 1968). TEICHMANN stieß 1968 bei der Abklärung der unterschiedlichen Gewichte des Thymus bei perinatalen Todesfällen auf drei wesentliche histologische Befunde, die der "akuten Belastung", der "Anpassung" und der "Inversion"; abgesehen von kleinen Ergänzungen diente diese Stadieneinteilung morphologischer Thymusveränderungen als Grundlage der vorgelegten Untersuchungen über unterschiedliche Thymusreaktionen bei perinatalen Todesfällen.

Wir unterscheiden demnach:

- 1a. Thymusreaktion der AKUTEN BELASTUNG, Stadium I (AB I) mit geringer Hyperämie, Randauflockerung der Rinde, intraseptalen Lymphozyten als Zeichen eines beginnenden Lymphozytenabstroms. Rinden-Mark-Relation zugunsten der Rinde. (Abb.1)
- 1b. Thymusreaktion der AKUTEN BELASTUNG, Stadium II (AB II) mit Auflockerung der Rinde, unterschiedlich vielen Lymphozyten in mehr oder weniger ödematösen Septen als Zeichen eines bestehenden bzw. stattgehabten Lymphozytenabstroms, abnehmende Hyperämie, Rinden-Mark-Relation zugunsten der

Rinde.

(Abb.2)

- 2a. Thymusreaktion der ANPASSUNG, Stadium I (ANP I) mit einfacher und/oder numerischer Hyperplasie der Hassalschen Körperchen, eventuell ödematöser Auflockerung der Septen; die Rinden-Mark-Relation beträgt dabei ca. 1:1. (Abb.3)
- 2b. Thymusreaktion der ANPASSUNG, Stadium II (ANP II), das weitestgehend dem der ANP I gleicht, aber eine Fibrose der Septen zeigt. (Abb.4)
- 3a. Thymusreaktion der INVERSION, Stadium I (INV I) mit unterschiedlich starker Randauflockerung der Außenschicht wie bei der Thymusreaktion AB I, mit einfacher und/oder numerischer Hyperplasie der Hassalschen Körperchen, eventuell ödematöser Auflockerung der Septen und mit dem für dieses Stadium wichtigsten histologischen Kriterium, dem Auftreten zentroacinärer Lymphozyteninseln. (Abb.5)
- 3b. Thymusreaktion der INVERSION, Stadium II (INV II) mit einer starken Auflockerung der Rinde und starker Lymphozytenarmut derselben, ödematöser Auflockerung oder Fibrose der Septen sowie mit einer Lymphozytenbesiedelung des Markes und starker numerischer und einfacher Hyperplasie der Hassalschen Körperchen. Die Rinden-Mark-Relation ist dabei zugunsten des Markes verschoben. (Abb.6)

Ein gemeinsames Kennzeichen histologischer Thymusbefunde der Stadien ANP I bis INV II ist die (unterschiedlich starke) Retikulumzellschwellung des Markgewebes, die im Stadium INV II auch die Rinde erfaßt. Außer den hier aufgeführten Kriterien wurde der Besiedelung der Septen und Septumendzwickel mit eosinophilen Granulozyten und Myelozyten Beachtung geschenkt.

Es sollte ferner ermittelt werden, inwieweit die unterschiedlichen Reaktionsformen des Thymus bei perinatalen Todesfällen mit bestimmten Involutionsstadien des Palaeocortex korreliert werden können.

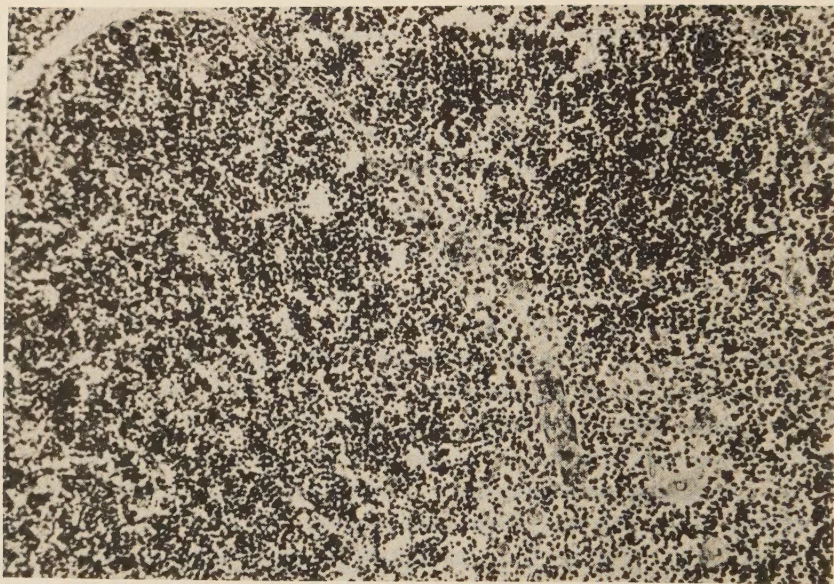


Abb. 1

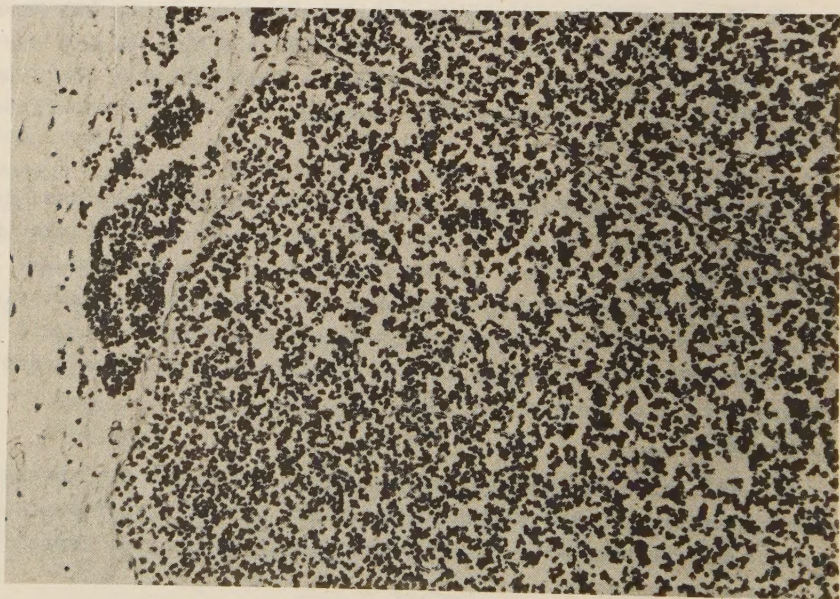


Abb. 2

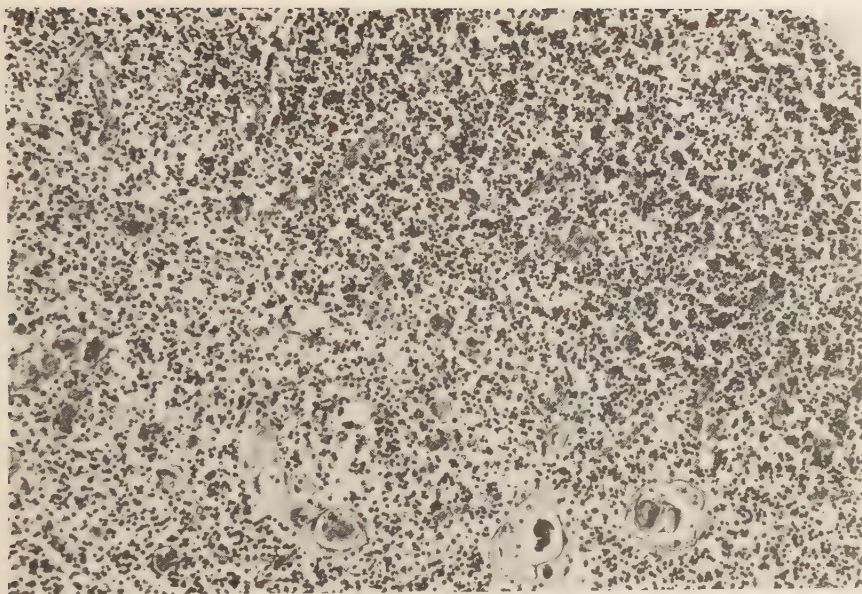


Abb. 3

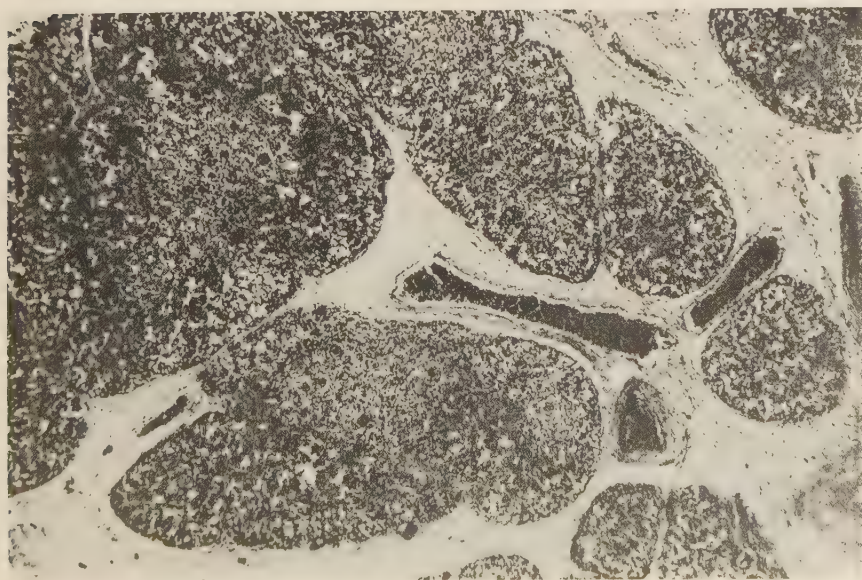


Abb. 4

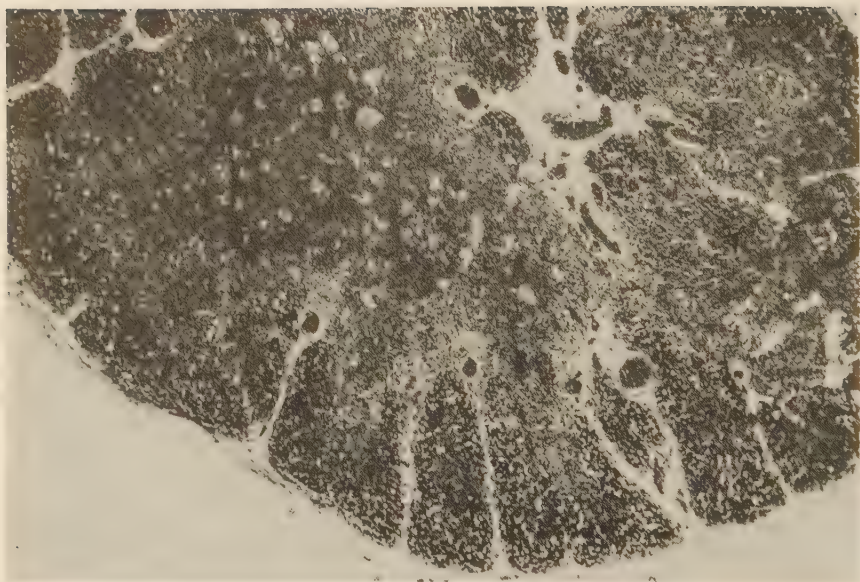


Abb. 5

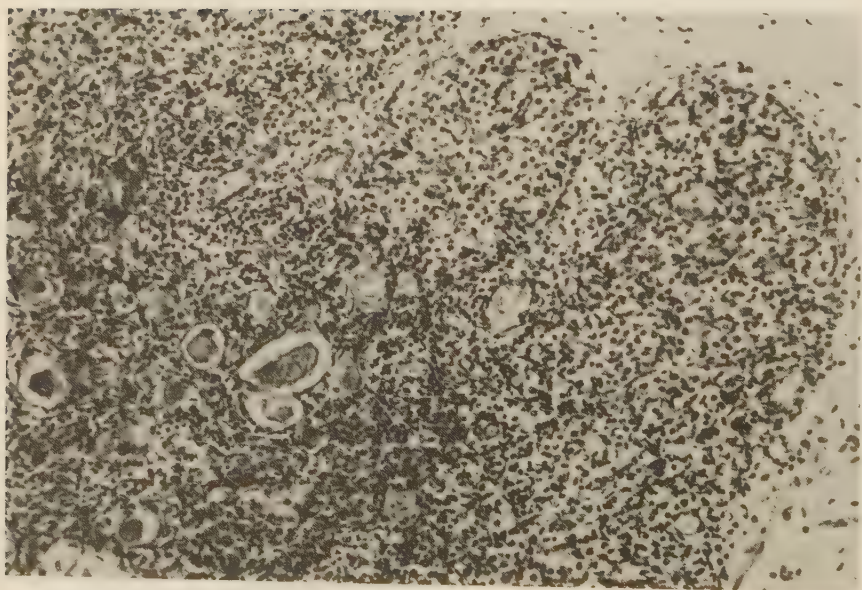


Abb. 6

Legenden

Abb.1: Akute Belastung, Stadium I:

leichte Randauflockerung der Rinde, evtl. diskreter Lymphozytenabstrom in den Septen.

Vergrößerung ca. 40x

Abb.2: Akute Belastung, Stadium II :

deutliche Auflockerung der Rinde, Lymphozyten in den ödematösen Septen.

Vergrößerung ca. 40x

Abb.3: Anpassung, Stadium I :

numerische und einfache Hyperplasie der Hassalschen Körperchen, Relation Rinde:Mark zugunsten des Markes verschoben, unterschiedlich starke Retikulumzellschwellung des Markes.

Vergrößerung ca. 40x

Abb.4: Anpassung, Stadium II :

wie Anpassung, Stadium I, zusätzlich Fibrosierung der Septen.

Vergrößerung ca. 10x

Abb.5: Inversion, Stadium I :

zentroacinäre Lymphozyteninseln, Vermehrung und Vergrößerung der Hassalschen Körperchen, leichte Auflockerung der Rinde.

Vergrößerung ca. 10x

Abb.6: Inversion, Stadium II :

Lymphozytenbesiedelung der Innenschicht, Vergrößerung und Vermehrung der Hassalschen Körperchen. Die Rinde ist lymphozytenarm; Schwellung der Retikulumzellen von Rinde und Mark.

Vergrößerung ca. 40x

Die gegen Ende der Gravidität mächtige Nebennierenrinde erleidet nach der Geburt eine Involution der fetalen Innenzone (Palaeocortex) und eine Entfaltung der bleibenden Außenzone (Neocortex) (BECH et al. 1969, DHOM 1965, LANMAN 1953, 1961, ROTTER 1949, KLOOS und STAEMMLER 1953, BIERICH et al. 1956, BIERICH 1956, 1957). Involution und Entfaltung können regelrecht oder abseits der Norm verlaufen (STENDER 1967). KLOOS hatte 1969 formal 6 verschiedene Abweichungen der Nebennierenrinden-Involution definiert. In Anlehnung an diese Darstellung haben wir unterschieden:

- I. Disseminierte "regressive Verfettung der Innenzone".
- II. "Akute Involution, Stadium 1": geringe Cytoklasie des Palaeocortex, Hyperämie derselben.
- III. "Involution, Stadium 2": Bezirke mit starker Kongestion und Parenchydissoziation des Palaeocortex mit Zelluntergang (d.h.: "z.T. fortgeschrittene Involution").
- IV. "Fortgeschrittene Involution" der Innenzone mit durchgehender Kongestion und Zelluntergang, mit leichter Entfaltung, Vermehrung und fascikulärem Aufbau der Außenzone.
- V. "Protrahierte Involution" mit leichter Kongestion, ferner mit Strukturdissoziation und Cytoklasie der Innenzone, kombiniert mit Entfaltung der Außenzone und Entwicklung von Kapselblastemen.
- VI. Verzögerung oder "Fehlen der Involution", evtl. kombiniert mit Streßreaktion der Außenzone: Lipoidausschüttung, Zellschwellung und Kernschwellung.
- VII. "Hyperplasie" der Innenzone.
- VIII. "Hypoplasie", insbesondere der Innenzone: 'Miniaturnebenniere'.

Während die in den Ziffern I bis IV gekennzeichneten Veränderungen der verschiedenen Stadien einer orthologischen Involution entsprechen und nur dann als Ausdruck einer fehlerhaften Involution gelten, wenn sie zur unrechten Zeit ablaufen, stellen die unter den Ziffern V bis VIII in jedem Fall **abnorme**

Situationen dar.

45% der Placenten gesunder Sponatangeburtten weisen Placentationsstörungen auf. Bei perinatalen Todesfällen sind sie fast stets nachweisbar und sind infolge ihrer Schwere und ihrer Art bzw. infolge der mit ihnen verbundenen Durchblutungsstörungen wesentlich verantwortlich für den Tod der Kinder (HÖRMANN 1958, SADOVSKY und LAUFER 1961, THOMSEN 1955, BÜSCH 1967, ESSBACH 1961, MÜLLER und RIEKERT 1967, DÜRING und KLOOS 1964, KLOOS und VOGEL 1968, VOGEL 1967, 1968, 1969, HÖRMANN und LEMTIS 1965, LEMTIS 1967, KLOOSTERMAN und HUIJDEKOPER 1954, FRANK 1967, BECKER 1963, BENIRSCHKE und DRISCOLI 1967, EMMRICH 1966).

Die Placenta als wichtiger Produktionsort von Hormonen im Wechselspiel der Corticoidbildung innerhalb der Frucht (FRANDSEN 1963, NICHIE 1966, DICZFALUSY und LAURITZEN 1961, DICZFALUSY 1964, FRANDSEN und STAKEMANN 1963, 1964, LAURITZEN und LEHMANN 1965) ist somit wesentlich mitverantwortlich für die Entwicklung des fetalen Interrenalorganes (DÄSSLER 1966, HALL und HEINTZ 1969). KLOOS und VOGEL haben 1968 verschiedene Placentationsstörungen definiert, die in einer breiten Palette von Formabweichungen von frühembryonaler primärer Reifungsarretierung über die Entwicklungsretardierung zu solchen mit partieller kompensatorischer Reifungsbeschleunigung und überschießenden angiomatösen Mesenchymstrukturen reichen:

1. DISSEMINIERTE PERSISTENZ EMBRYONALER ZOTTENSTRUKTUREN
2. RAMIFIKATIONSARREST
3. DISKORDANT RETARDIERTE ZOTTENSTRUKTUREN
4. KONKORDANT RETARDIERTE ZOTTENSTRUKTUREN, Typ A
5. KONKORDANT RETARDIERTE ZOTTENSTRUKTUREN, Typ B
6. ZENTROPERIPHER DISKOPLACIERTLICHE VASCULARISATION
7. INTERCALARER RAMIFIKATIONSDEFEKT
8. ANGIOMATOSE, Typ A
9. ANGIOMATOSE, Typ B
10. CHORANGIOMATOSIS PLACENTAE

Reifungsretardierung mit Persistenz embryonaler Strukturen, Ramifikationsarrest und diskordante Reifungsretardierung gehen im allgemeinen mit einer kompensatorischen Vergrößerung der Placenta einher, aus der sich die Annahme einer erhöhten HCG-Produktion ergibt (KLOOS 1969).

Maturitas retardata (mit zwei Untergruppen: Typ A mit retikulärem, Typ B mit fibroblastenreichem Stroma) ist nur teilweise mit Placentavergrößerung kombiniert. Dissoziierte Reifungsstörungen stellen Kombinationen von Reifungsarrest und Reifungsretardierung einerseits mit (vorzeitiger) Ausreifung der Zottenperipherie andererseits dar. Dabei können auch überschießende angiomatöse Ausreifungs-(sinusoide) Formationen etabliert werden. Je nach Praevalenz von retardierten oder reifen bzw. überschießend angiomatösen Strukturen resultiert unterschiedlich viel Placentagewebe. Dabei ist zu berücksichtigen, daß Placentahyperplasie bei Überwiegen von unreifen Formationen mit Vermehrung der HCG-Produktion einhergeht, im Gegensatz zu Fällen mit Placentahyperplasie infolge Angiomatose mit vorzeitiger Ausreifung des Chorionepithels. Es steht außerdem zur Frage, ob bei Praevalenz unreifer Zottenstrukturen eine biologische Unreife des Chorionepithels vorliegt, die auch ohne kompensatorische Vergrößerung des Zottenapparates hinsichtlich einer fehlerhaften Hormonproduktion (überschießende HCG-Bildung) wirksam wird.

Dissoziierte Reifungsstörungen im Sinne einer zentropерipheren Vascularisationsdiskontinuität ziehen regressive Chorionepithelveränderungen, Durchblutungsstörungen und Infarkte nach sich. Sie sind häufig bei Gestosen zu finden (KLOOS und VOGEL 1968, VOGEL 1968, FRANK 1967).

B. MATERIAL UND METHODIK

Zur Untersuchung gelangten 115 perinatale Todesfälle des Jahres 1968 aus dem Sektionsgut des pathologischen Instituts im Städtischen Krankenhaus in Berlin-Moabit.

20 Kinder wogen unter 1000g, 70 zwischen 1000g und 2500g, die übrigen über 2500g. 28 Kinder wurden tot geboren. Bei den übrigen Lebendgeburten hatten die Kinder zwischen 5 Min. und 264 Std.gelebt.

1. Placenta

Die Placenta wurde nach Entfernen der Eihäute und der Nabelschnur bis zu einem Ansatz von 1 cm gewogen. Das Placentagewicht diente zur Bestimmung des Placenta-Kindgewichts-Index. Gewebe aus verschiedenen Teilen der Placenta wurde in 4%-igem Formalin fixiert. Untersucht wurden Paraffinschnitte nach Färbung mit Haematoxylin-Eosin.

2. Nebenniere (NN)

Die Wägung der Nebenniere erfolgte, um Gewichtungenauigkeiten weitgehend auszuschließen, mit einer Präzisionswaage sofort nach der Entnahme des Organes. Das Gewicht diente zur Ermittlung verschiedener Indices. Das Gewebe wurde anschließend formalinfixiert. Der histologische Schnitt lag möglichst in der Ebene des größten Umfanges. Zur Untersuchung kamen Paraffinschnitte nach Färbung mit Haematoxylin-Eosin und Gefrierschnitte nach Färbung mit Haemalaun-Sudan.

3. Thymus

Zur Vermeidung von Gewichtsverlusten wurde unmittelbar nach Entnahme des Organes das Gewicht bestimmt. Es wurde zur Ermittlung des Gewichtsquotienten zwischen Nebenniere und Thymus zur Erfassung der corticoiden Thymusreaktion und anderer Indices registriert. Sofort nach dem Wiegen wurde Thymusgewebe formalinfixiert. Zur mikroskopischen Untersuchung kamen Paraffinschnitte nach Färbung mit Haematoxylin-Eosin.

C. E R G E B N I S S E

I. DIE KORRELATION VERSCHIEDENER LETALFAKTOREN BEI PERINATALEN TODESFÄLLEN MIT UNTERSCHIEDLICHEN THYMUSBEFUNDEN, KÖRPERGEWICHTEN UND LEBENSZEITEN.

1. Die Zuordnung verschiedener Thymusveränderungen zu perinatalen Todesfällen.

a) Akute Belastungsreaktion des Thymus Stadium I (AB I)

Die Zeichen des I. Stadiums der akuten Belastungsreaktion ließen sich am Thymus von 45 Kindern nachweisen.

28 Kinder wogen weniger als 2000g, das durchschnittliche Körpergewicht lag bei 1970 g (430g-4160g), die durchschnittliche Körperlänge betrug 43,0cm (26cm-57cm).

Tot geboren waren 10, davon wies eine Totgeburt ein feto-fetales Transfusionssyndrom auf.

Die kürzeste Überlebenszeit bei Lebendgeborenen hatte 5 Min., die längste 54 Std. betragen, im Durchschnitt lag sie bei 13,2 Std..

Stadium II (AB II)

Die Zeichen des II. Stadiums der akuten Belastung wurde am Thymus von 23 Todesfällen diagnostiziert.

15 Kinder wogen unter 2000g. Das durchschnittliche Körpergewicht betrug 1840g (620g-4110g), die durchschnittliche Körperlänge 42,6cm (34cm-58cm).

Somit fanden sich geringe Unterschiede hinsichtlich des Entwicklungszustandes zwischen dieser und der vorigen Gruppe.

Unter den 23 Fällen befanden sich 8 Totgeborene, davon wies 1 Totgeburt einen cushingoiden Habitus auf, einmal hatte eine schwere Gestose bei der Mutter vorgelegen.

Die kürzeste Überlebenszeit hatte 4 1/2 Std., die längste 3 3/4 Tage betragen, im Durchschnitt lag sie bei 23 Std..

Somit konnte gegenüber den Kindern mit Stadium I der akuten Belastung eine verlängerte Überlebenszeit festgestellt werden.

b) **Anpassungsreaktion**
 Stadium I (ANP I)

Thymusveränderungen im Sinne des I. Stadiums einer Anpassungsreaktion konnten bei 23 perinatalen Todesfällen gefunden werden. 15 von ihnen hatten ein Geburtsgewicht unter 2000g. Das durchschnittliche Körpergewicht betrug 1740g (440g-3770g), die durchschnittliche Körperlänge 41,6cm (24cm-55cm).

Unter den 23 Todesfällen fanden sich 6 Totgeborene.

Die kürzeste Überlebenszeit eines Lebendgeborenen betrug 2 1/4 Std., die längste 2 Tage, 22 Std., die durchschnittliche 24,4 Std.

Stadium II (ANP II)

Bei 12 perinatalen Todesfällen fanden sich die Zeichen des II. Stadiums der Anpassungsreaktion.

9 der Kinder hatten ein Geburtsgewicht unter 2000g, im Durchschnitt lag es bei den 12 Todesfällen bei 1660g (890g-2050g), die durchschnittliche Körperlänge betrug 41,8cm (34cm-49cm). Diese Kinder waren somit etwas unreifer als die des ersten Teilkontingents.

2 der Kinder wurden tot geboren.

Die kürzeste Überlebenszeit der postpartalen Todesfälle betrug 5 Min., die längste 8 Tage, im Durchschnitt lag sie bei 49,4 Std..

Die Überlebenszeit war damit größer als die bei Kindern mit Zeichen des I. Stadiums der Anpassungsreaktion des Thymus.

Im Vergleich zu den Kindern mit Thymusreaktion der akuten Belastung war die durchschnittliche Überlebenszeit der Todesfälle mit Thymusanpassungsreaktion wesentlich länger, außerdem waren die Kinder und Feten unreifer.

c) **Inversion**
 Stadium I (INV I)

7 perinatale Todesfälle ließen Thymusveränderungen des I. Stadiums der Inversion erkennen.

5 davon hatten weniger als 2000g gewogen, das durchschnittliche Körpergewicht betrug 1600g (550g-3010g), die durchschnittliche

liche Körperlänge 39,8cm (31cm-53cm). Das durchschnittliche Gewicht dieser Kinder war demnach das geringste aller Thymusreaktionsgruppen.

1 Totgeburt fand sich unter 7 Fällen. Die Placenta ließ ad terminum eine schwere maturitas retardata erkennen. Der Tod erfolgte in utero durch eine vorzeitige Placentalösung.

Die kürzeste Überlebenszeit unter den Lebendgeborenen belief sich auf 1 Std., die längste auf 4 Tage, im Durchschnitt lag sie bei 31,5 Std..

Diese Kinder hatten somit länger gelebt als Kinder mit Belastungsreaktion des Thymus und weniger lang als die mit Anpassungsreaktion, Stadium II.

Stadium II (INV II)

Bei 5 Kindern fand sich das II. Stadium der Thymusinversion. 3 der Kinder wogen weniger als 2000g, im Durchschnitt lag das Körpergewicht bei 1900g ohne Einbeziehung eines totgeborenen Riesenkindes, bei 2540 unter Einbeziehung desselben (1770g-5085g). Es glich damit dem der Kinder mit akuter Thymusbelastung, Stadium I.

Die durchschnittliche Körperlänge lag bei 44cm bzw. bei 45cm (39cm-50cm) unter Einbeziehung des übergewichtigen Kindes. Das einzige totgeborene in dieser Gruppe war das Riesenkind von 50cm Länge und einem Körpergewicht von 5085g. Der Tod war durch Mekoniumperitonitis bei Mucoviscidose eingetreten.

Die kürzeste Überlebenszeit eines Kindes betrug 6 Tage, die längste 10 Tage, die durchschnittliche ca. 180 Std..

Als Todesursache bei Lebendgeborenen mit Inversion, Stadium II des Thymus war stets eine schwere Sepsis ermittelt worden. Einmal lag eine Kombination mit einer Pneumonie vor.

Kinder mit dem II. Stadium der Thymusinversion stellen somit eine besondere nosologische Gruppe dar.

Peripartale Todesfälle insgesamt			intrauteriner Fruchtto		Neugeborenenentod		
Anzahl	Ø KG g		Anzahl	Ø KG g	Anzahl	Ø KG g	Lebensdauer im Durch- schnitt
Akute Belastungsreaktion							
AB I	45	1970	10	2515	35	1820	13,2 Std.
AB II	23	1840	8	2150	15	1680	23,0 Std.
Anpassungsreaktion							
ANP I	23	1740	6	1670	17	1770	24,4 Std.
ANP II	12	1660	2	2295	10	1538	49,4 Std.
Inversion							
INV I	7	1600	1	2750	6	1420	31,5 Std.
INV II	5	1900 (2540)*	1	5085	4	1900	180,0 Std.

Tab.1: Durchschnittliches Körpergewicht und durchschnittliche Lebensdauer bei perinatalen Todesfällen mit unterschiedlicher Thymusreaktion.

*unter Einbeziehung des Riesenkindes

Ø KG: durchschnittliches Körpergewicht

Eine Übersicht über die Verteilung der verschiedenen Thymusbefunde bringt Tab.1.

Bei durchschnittlich niedrigerem Körpergewicht tritt dabei eine Verstärkerung der Thymusreaktion in Erscheinung, mit Ausnahme der besonderen nosologischen Gruppe INV II. Außerdem zeigt Tab.1 noch ein unterschiedliches Verhalten des durchschnittlichen Körpergewichtes bei intrauterinen und postpartalen Todesfällen: Totgeburten besaßen mit Ausnahme der Kinder mit Thymusreaktion ANP I ein weitaus höheres durchschnittliches Körpergewicht als die Neugeborenen-todesfälle. Dies entspricht den allgemeinen Beobachtungen an Risikokindern. Es handelt sich bei ihnen größtenteils um Früh- und Mangelgeburten. Je kleiner die Kinder, umso fortgeschrittener war die Thymusreaktion, soweit dies die beiden Hauptgruppen akute Belastung und Anpassung betrifft. Die Kinder mit Thymusinversion des II. Stadiums wiesen entsprechend ihrer Sonderstellung dagegen das höchste Körpergewicht auf (Tab.1).

2. Todesursachen perinataler Todesfälle mit unterschiedlicher Thymusreaktion.

Intrauterine Vorschädigung und postpartale Krankheitsvorgänge, oft direkt oder indirekt miteinander verbunden, bedingen die Frühgeburtslichkeit und den Eintritt des Todes zu unterschiedlicher Zeit in der Perinatalperiode.

Die Verteilung der tödlichen Krankheitsveränderungen bei den postpartalen Todesfällen war im Hinblick auf die Klärung der Frage von Interesse, ob sich bei der Thymusreaktion auch spezielle qualitative Belastungsreaktionen erkennen ließen.

Das vorliegende Material zeigte jedoch, daß sich im allgemeinen keine bestimmten Todesursachen mit speziellen histologischen Thymusbildern korrelieren lassen. Auch die Häufigkeit des Auftretens infektiöser Detailfaktoren in den einzelnen Thymusbefundgruppen verhielt sich mit Ausnahme der Fälle mit Thymusbelastung

Thymus- befund	fetale Lungen-		massive Fruchtwasser- aspiration		kompakte Lungenate- lektase		pulmonale hyaline Membranen		Pneumonie		Sepsis		andere Todes- ursachen
	% der Fälle	Mittlere Lebensdauer Std.	% der Fälle	Mittlere Lebensdauer Std.	% der Fälle	Mittlere Lebensdauer Std.	% der Fälle	Mittlere Lebensdauer Std.	% der Fälle	Mittlere Lebensdauer Std.	% der Fälle	Mittlere Lebensdauer Std.	
AB I	11,5	3	5,7	0,16	25,6	10	28,5	16	8,6	12	--	--	20
AB II	--	--	--	--	20,0	10	26,8	20	46,5	13	--	--	6,7
ANP I	--	--	5,9	2	11,8	2,5	41,2	33	29,3	28	--	--	11,8
ANP II	20	1	--	--	10,0	2	10,0	100	30,0	40	10,0	180	20
INV I	20	1	--	--	--	--	30,0	25	50,0	50	--	--	--
INV II	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	100	180	--

Tab.2: Todesursachen bei Neugeborentodesfällen mit unterschiedlichen Thymusbefunden

AB I und INV II in vergleichbaren Grenzen, nämlich zwischen 30% und 50% (Tab.2). Sie können demnach grundsätzlich nicht als die wesentlichen pathogenetischen Faktoren für das Auftreten differenter Thymusreaktionsformen angesehen werden. Kinder mit Thymusinversion des II. Stadiums dagegen starben ausschließlich an einer schweren septischen Allgemeininfektion. Der einzigartige besondere Schweregrad der Thymusveränderungen in diesen Fällen war somit mit größter Wahrscheinlichkeit als Folge der foudroyant verlaufenen Sepsis anzusehen.

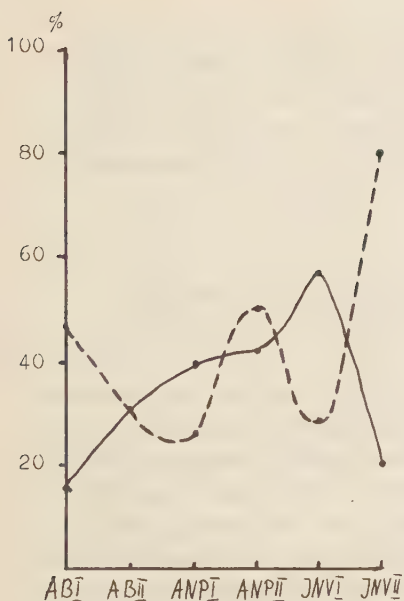
3. Lebensdauer postpartaler Todesfälle mit unterschiedlichen Thymusbefunden.

Teilweise werden die Besonderheiten der Thymusreaktion durch die verlängerte Lebensdauer erklärt. Neugeborenen-todesfälle wiesen mit Verlängerung der durchschnittlichen Überlebenszeit jeweils eine stärker fortgeschrittene Gruppe von Thymusveränderungen auf. Eine Ausnahme von dieser Regel bestand allerdings wiederum bei Todesfällen mit Thymusinversion. Kinder mit Thymusinversion des I. Stadiums hatten im Durchschnitt nur ca. 31 Std. gelebt, während die Lebenszeit der Kinder mit dem II. Stadium der Anpassungsreaktion des Thymus durchschnittlich fast 50 Std. betrug (Tab.1).

Grundsätzlich sind die Unterschiede in der Lebensdauer nicht so gravierend, als daß diese als Hauptgrund für das Auftreten differenter Thymusbefunde gelten könnten.

II. DIE KORRELATION ZWISCHEN PLACENTAMORPHOLOGIE UND BEFUNDEN AN DER INNEREN BRUSTDRÜSE BEI PERINATALEN TODESFÄLLEN.

Bisherige Betrachtungen über die Aetiologie fetaler und frühkindlicher Störungen stellten zumeist endogen bedingte, genetische und exogen bedingte Ursachen zur Diskussion, während fetale bzw. frühkindliche Entwicklungsstörungen auf Grund pathischer Veränderungen an der Placenta weniger Berücksichtigung



Placentationsstörung I-V
(Reifungsretardierung)

Placentationsstörung VI-X
(vorzeitige Reifung oder
partiell überschüssende
Vascularisation des Zottenapparates.)

(Die Differenz zwischen der Prozentzahl von Placenten mit unreifen Zotten und solchen mit vorzeitiger Reife stellen Placenten mit starker Reifungsdissoziation dar.)

Abb. 7: Placentationsstörungen bei perinatalen Todesfällen mit unterschiedlichem Thymusbefund.

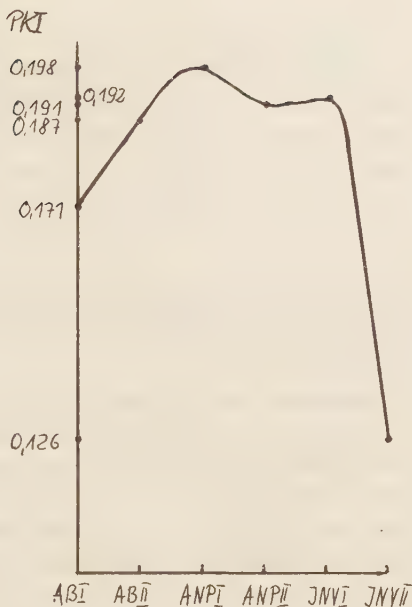


Abb. 8: Placenta-Kindgewichts-Index (PKI) bei perinatalen Todesfällen mit unterschiedlichem Thymusbefund.

fanden. Störungen der placentaren Entwicklung können jedoch eine irreguläre Entwicklung des Feten zur Folge haben und sind oft die Ursache für eine Frühgeburtslichkeit oder eine Übertragung des Kindes. Sie sind bei Risikokindern gehäuft anzutreffen. Aus diesem Grunde sollen hier zunächst die Placentaveränderungen bei den perinatalen Todesfällen analysiert werden.

1a. Placentationsstörungen bei Todesfällen mit unterschiedlichen Thymusbefunden.

Eine Korrelation bestand zwischen Zottenunreife und Stärke der Thymusreaktion. Die Beteiligung von Todesfällen mit unreifer Placenta war bei den Gruppen mit Thymusbefunden von AB I bis INV I zunehmend größer. Fälle mit vorwiegender Zottenreife der Placenta nahmen dagegen in den Gruppen mit Thymusbefunden von AB I bis ANP I ab. Unter den Todesfällen mit Thymusanpassung, Stadium II fanden sich ebensoviel Kinder mit vorwiegender Zottenreife der Placenta wie mit Unreife. Bei Kindern mit Thymusveränderungen des Stadium I der Inversion machten die reifen Placentastrukturen 28,5%, bei Kindern mit Thymusbefund INV II 4/5 der Placenten aus (Abb.7).

Für eine weitere Klärung über Bedeutung und Art der Zusammenhänge zwischen bestimmten Placentaveränderungen und differenten Reaktionen der inneren Brustdrüse bei perinatalen Todesfällen wäre eine Aufschlüsselung in Gewichtsgruppen nützlich. Einer rein statistischen Aufarbeitung nach diesem Muster stellt sich die zu geringe Anzahl von Todesfällen mit Thymusbefunden ANP II, INV I und INV II entgegen. Allerdings ließen zwei signifikant verschiedene Thymusbefundgruppen eine solche Auswertung zu: AB I und ANP I.

Aus der Gegenüberstellung des Verhältnisses unreifer bzw. überwiegend unreifer Placentastrukturen zu reifen bzw. überwiegend reifen Placentastrukturen bei Kindern in den unterschiedlichen Gewichtsgruppen mit Thymusreaktion AB I und ANP I (Tab.3) ergab sich bei den meisten Gewichtsgruppen der Kinder und Feten mit Thymusbefund ANP I ein Überwiegen von unreifen Placentastrukturen, bei akuter Thymusbelastung dagegen eine stärkere Korrelation zu reifen Placentastrukturen. Die im Gesamtdurch-

Thymus- befund- gruppe	gesamt	unter 1000g	1000g- 1500g	1500g- 2000g	2000g- 2500g	2500g- 3000g	über 3000g
AB I	15:30	3:2	5:6	4:8	1:6	1:3	1:5
ANP I	14: 9	4:2	3:1	3:2	1:2	2:1	1:1

Tab.3: Das Verhältnis überwiegend unreifer zu überwiegend reifen Placentazotten bei perinatalen Todesfällen mit Thymusbefunden AB I und ANP I bei unterschiedlichen Körpergewichten.

schnitt bei Kindern mit Thymusreaktion Anpassung, Stadium I stärker auftretenden unreifen Placentastrukturen sind demnach nicht nur auf eine unterschiedliche Tragzeit zurückzuführen, sondern auch Ausdruck einer Placentareifungsstörung, die zu unterschiedlicher Zeit zur Geburt führte, aber relativ konstante Thymusveränderungen nach sich zog.

Umgekehrt verhielt es sich bei (vorzeitiger) Reife des Zottenapparates, die ihrerseits eine deutliche Korrelation zur Thymusreaktion akute Belastung, Stadium I aufwies, was einer orthologischen Reaktion bei reifen Neugeborenen am ehesten nahekommen dürfte.

1b. Reifezeichen der Placenta bei intrauterinen und postpartalen Todesfällen.

An den Placenten der 28 intrauterinen Todesfällen waren die unreifen Zottenstrukturen (I-V) im Vergleich mit den Placentabefunden bei postpartalen Todesfällen leicht überrepräsentiert, ohne daß sich signifikante Unterschiede ergaben. Dabei wiesen die in der Neugeborenenperiode verstorbenen Kinder durchschnittlich ein geringeres Körpergewicht auf.

2a. Placenta-Kindgewichts-Index (PKI) bei perinatalen Todesfällen mit unterschiedlichen Thymusbefunden.

Der Placentaquotient kann ebenfalls als Indikator für pathologische Zustandsbilder der Placenta herangezogen werden. Eine Reifungsverzögerung des Zottenapparates ist im allgemeinen mit einem Überwachstum der Placenta verbunden, bei vorzeitiger Zottenreife wird das Wachstum der Placenta in der Mitte der Tragzeit, d.h. am Anfang der Fetalzeit gebremst. Der Placentaquotient ist bei Persistenz unreifer Zottenstrukturen im Vergleich zum Regelwert entsprechend der Tragzeit erhöht, bei vorzeitiger Zottenreife erniedrigt (DÖRING und KLOOS 1964, KEUTH und EISELE 1967, KLOOS und VOGEL 1968). Bei den zur Untersuchung herangezogenen Fällen fanden sich dementsprechend in den Befundgruppen mit mehr Kindern mit unreifer Placenta und durchschnittlich geringerem Körpergewicht ein durchschnittlich höherer Placenta-Kindgewichts-Index als in jenen Befundgruppen, in denen Kinder mit reifer Placenta stärker vertreten waren (Abb.8).

2b. Placenta-Kindgewichts-Index (PKI) bei Totgeburten und Neugeborenentodesfällen mit unterschiedlichen Thymusbefunden.

Intrauterine Todesfälle aller Befundgruppen mit Ausnahme der der Kinder mit Thymusanpassung, Stadium I wiesen eine geringere Frühgeburtlichkeit als die Neugeborenentodesfälle in den entsprechenden Befundgruppen auf. Dementsprechend lag der durchschnittliche PKI auch bei den intrauterinen Todesfällen niedriger als bei den Neugeborenentodesfällen in den Vergleichsgruppen. Die verschiedenen großen Variationen des Placentaquotienten ergaben sich aus den verschiedenen Kombinationen von Reifungsstörungen, von Grundstörungen und Kompensationseffekten am Zottenapparat.

Ein schlüssiger Hinweis auf die zu erwartende Thymusreaktion bei Neugeborenen lediglich aus dem PKI ergibt sich somit nicht.

III. DIE KORRELATION ZWISCHEN NEBENNIERENRINDEN-BEFUNDEN UND BEFUNDEN AN DER INNEREN BRUSTDRÜSE BEI PERINATALEN TODESFÄLLEN.

FACHET et al. (1968), DOUGHERTY (1952), DOUGHERTY et al. (1963), LUNDIN et al. (1968), DREWS (1968) und OSABA (1966) haben durch experimentelle Befunde bewiesen, daß Thymusmorphologie und Thymusfunktion wesentlich abhängig sind von dem herrschenden Corticoidspiegel. Nach Corticoidinjection konnte eine Involution des Thymus und der gesamten lymphatischen Organe beobachtet werden. Ebenso hatte BEARN (1968) eine Abhängigkeit des fetalen Thymus von der Entwicklung der Nebennierenrinde experimentell bewiesen. Aus diesen Gründen liegt es nahe, den fetalen Thymus und die fetale Nebennierenrinde hinsichtlich ihrer histologischen Morphologie und ihres Gewichtes in Beziehung zu setzen.

1a. Die Korrelation unterschiedlicher Involutionenbilder des Interrenalorgans perinataler Todesfälle zu differenten Thymusbefunden.

Akute Belastungsreaktion des Thymus war überwiegend korreliert mit einer geringgradigen akuten Involution der Nebennierenrinde (II), während Thymusanpassung und Thymusinversionsreaktion des I. Stadiums jeweils zu ca. 50% einer protrahierten Involution (V) zugeordnet waren (Abb.9). Die Kinder dieser letztgenannten Gruppen wiesen eine größere Frühgeburtlichkeit auf und hatten durchschnittlich etwas länger überlebt. Thymusveränderung Inversion, Stadium II wurde nur bei protrahiert involvierter Nebennierenrinde (V) gesehen (Abb.9). Hier war auch eine lange Überlebenszeit der Kinder zu bemerken; zudem wurden stets schwere septische Krankheitsbilder beobachtet, wodurch noch zusätzlich postpartale involvierende Mechanismen zur Wirkung kamen. Die Nebennierenrinde von Kindern mit histologischen Thymusbefunden Anpassungsreaktion, Stadium I und II und Inversionsreaktion, Stadium I ließ, wenn es sich um Totgeburten oder um Kinder, die nur kurze Zeit überlebten (bis 12 Std.), handelte, zumeist die Zeichen einer stärkeren Involution vermissen, allenfalls bestanden hier nur geringe Involutionszeichen.

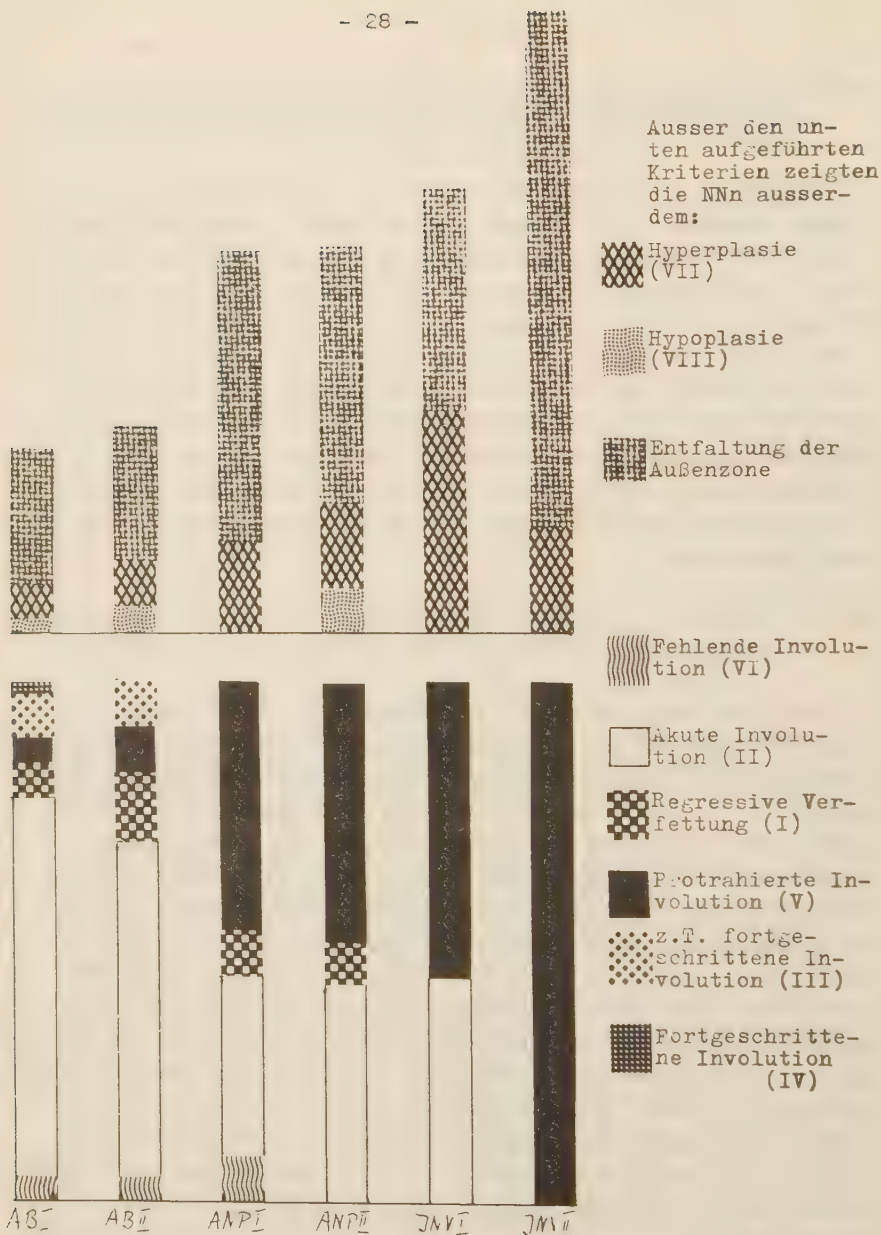


Abb.9: Nebennierenrindenveränderungen bei perinatalen Todesfällen mit unterschiedlichem Thymusberund.

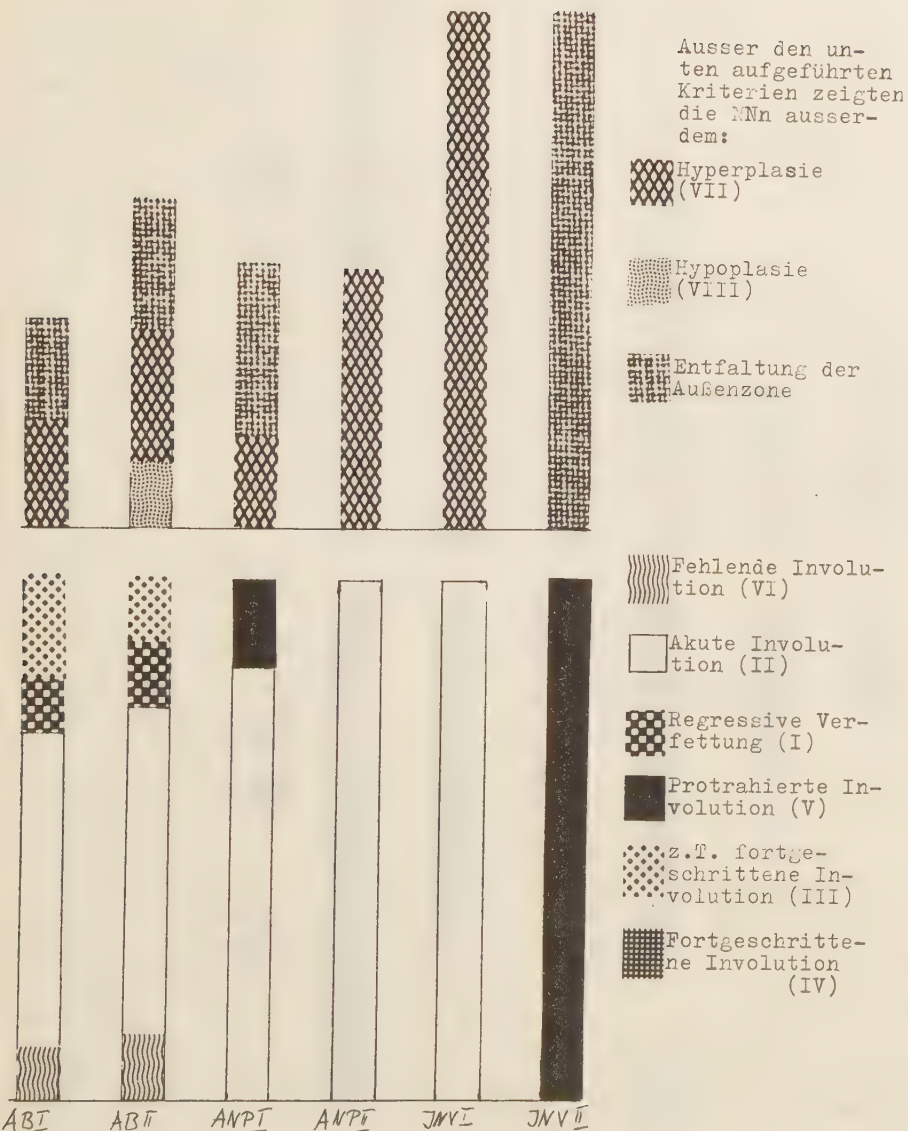


Abb.10: Nebennierenrindeveränderungen bei Totgeburten mit unterschiedlichem Thymusbefund.

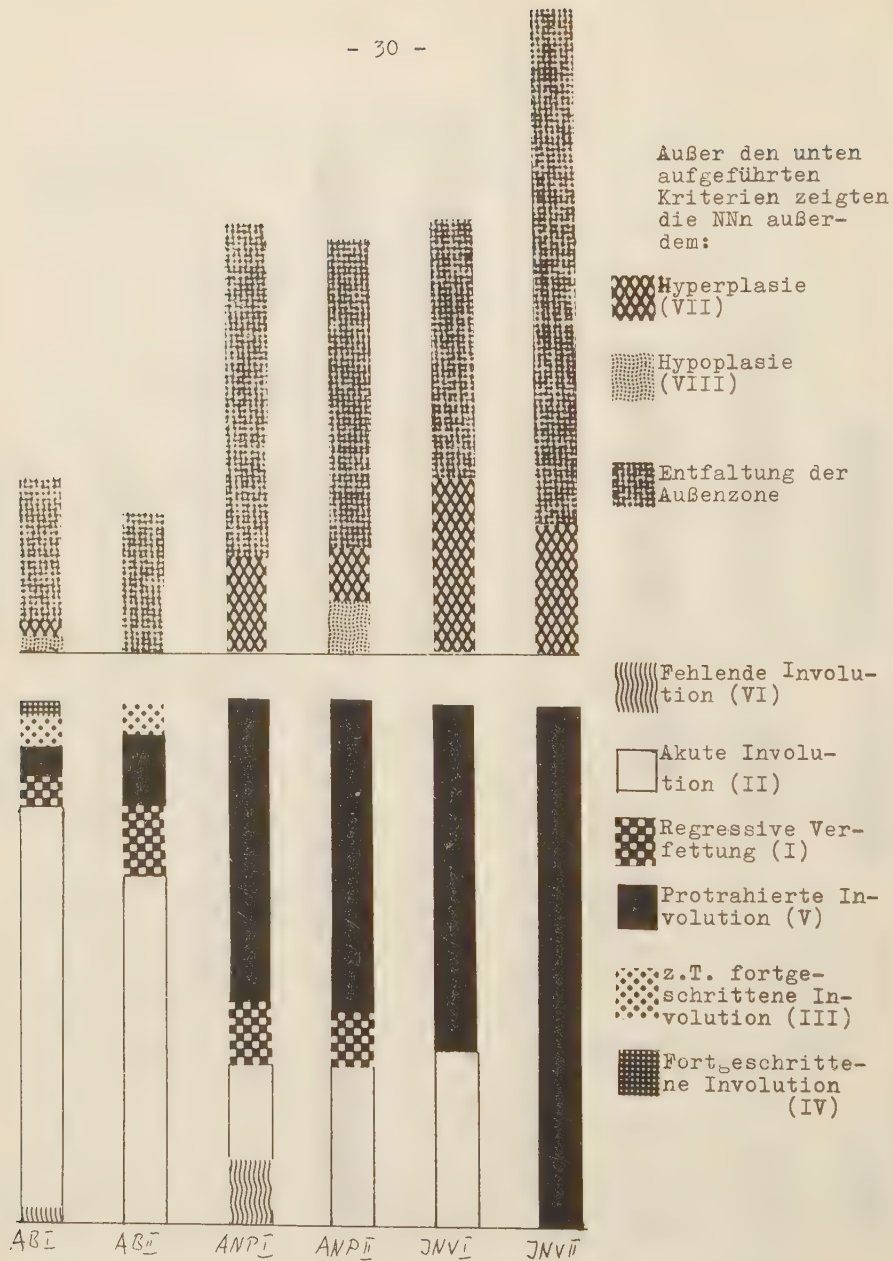


Abb.11: Nebennierenrindenveränderungen bei Neugeborenentodesfällen mit unterschiedlichem Thymusbefund.

Der Grad der Nebennierenrinden-Involution von Neugeborenentodesfällen infolge Pneumonie war innerhalb jeder Thymusbefundgruppe durchweg der gleiche wie bei Todesfällen nichtinfektöser Genese. Lediglich septische Infektionen, wie sie bei Kindern mit Thymusinversionsreaktion, Stadium II und einmal auch bei Anpassungsreaktion, Stadium II angetroffen wurden, waren, wie oben schon erwähnt, durch eine hochgradige Nebennierenrinden-Involution ausgezeichnet.

1b. Vergleich der Nebennierenrinden-Involution bei Totgeburten und postpartalen Todesfällen.

Bei Neugeborenentodesfällen mit den Thymusbefunden Anpassung und Inversion konnte häufiger eine protrahierte Involution des Interrenalorganes beobachtet werden. Totgeburten wiesen dagegen in allen Befundgruppen überwiegend geringgradige Involutionserrscheinungen auf (Abb.10 und 11).

2. Hypo- und Hyperplasie der Nebennierenrinde

Die Deklaration einer Hypo- oder Hyperplasie der Nebennierenrinde ist schwierig. In der Literatur herrscht die Meinung, daß das Gewicht des Interrenalorganes bei Feten und Neugeborenen starken Schwankungen unterliege (EKHOLM 1950, BADR et al. 1968, TEICHMANN 1967, 1968, DHOM 1965). Zur Erkennung der Gewichtsunterschiede und zur Deklaration der Bedeutung einer Hypo- oder einer Hyperplasie des Interrenalorganes für die verschiedenen Reaktionsformen des Thymus wurden vergleichsweise die von DHOM (1965) angegebenen durchschnittlichen Nebennierengewichte bei verschiedenem Körpergewicht herangezogen. Diese mit starken Schwankungen versehenen sogenannten 'Durchschnittswerte' können nicht als echte mathematische Mittelwerte verstanden werden, sondern sollten nur als grobe Richtpunkte für die Erarbeitung einer Relation dienen. Das Verhältnis von über dem 'Durchschnitt' zu unter dem 'Durchschnitt' liegenden Nebennierengewichten zeigt folgende Abbildung 12.

Ein durchschnittlich höheres Relativgewicht des Interrenalorganes (das Gewicht des Adrenalorganes kann vernachlässigt werden) war demnach bei perinatalen Todesfällen relativ häufig

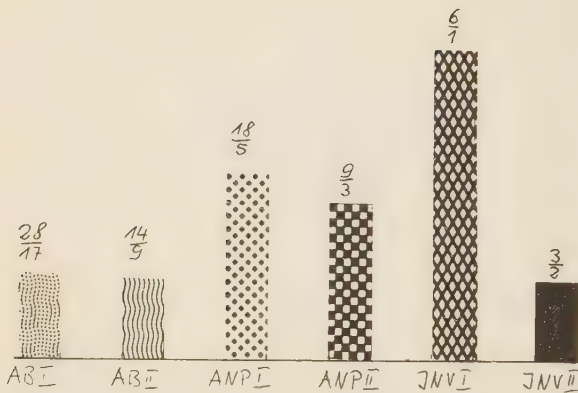


Abb.12: Hyper- und Hypoplasie-Quotienten des Interrenalorganes von perinatalen Todesfällen mit unterschiedlichem Thymusbefund.

feststellbar, nur ist die Anzahl von Fällen mit 'Hyperplasie' des Interrenalorganes bei den einzelnen nach den Thymusreaktionen ausgerichteten Befundgruppen verschieden groß. Eine Hyperplasie war häufiger bei Todesfällen mit Thymusbefunden ANP I, ANP II und JNV I anzutreffen (Abb. 9, 10, 11, 12).

3. Die Außenzone der Nebennierenrinde

Eine Entfaltung der Außenzone konnte öfter festgestellt werden, wenn die Innenzone Involutionerscheinungen in Form einer regressiven Verfettung (I) und einer protrahierten Involution (V) zeigte. Ferner war dies bei einem Teil der Fälle mit teilweise fortgeschrittener Involution (III) und fortgeschrittener Involution (IV) der Fall (Abb. 9, 10, 11).

Die persistente Außenzone war in der Regel teilweise lipoidentspeichert. Eine vollständige Lipoidentspeicherung als besonderes Aktivitätszeichen der Außenzone trat gelegentlich bei der Nebennierenrinde von Kindern mit Thymusbefund ANP I oder JNV I in Erscheinung. Bei perinatalen Todesfällen mit Thymus-

anpassung, Stadium II war dies häufiger, nämlich bei 1/5 der Kinder der Fall, bei Thymusinversion, Stadium II am häufigsten, bis 60%.

IV. GEWICHTSKORRELATIONEN ZWISCHEN NEBENNIERE UND THYMUS BEI PERINATALEN TODESFÄLLEN MIT UNTERSCHIEDLICHEN BEFUNDEN AN DER INNEREN BRUSTDRÜSE.

Eine histologisch nachweisbare stärkere oder schwächere Nebennierenrinden-Stimulation muß auch im Gewichtsverhalten des Interrenalorganes zum Ausdruck kommen. Inwieweit das bei dem Tod nachgewiesene Gewicht hierfür als Maßstab gelten kann, sei dahingestellt - Dauer und Intensität der Belastung oder des Stimulatorentzugs spielen bei der Involution der Nebennierenrinde eine jeweils nur schwer exakt definierbare Rolle. Erfahrungsgemäß erleidet die Nebenniere von Kindern in den ersten ca. 6 Lebenstagen jedoch keinen oder einen nur sehr geringen Gewichtsverlust (DHOM 1965). Die hier zur Untersuchung gelangten Kinder hatten eine Überlebenszeit von durchschnittlich weniger als 2 Tagen, selbst unter Einbeziehung der Kinder mit Thymusinversion, Stadium II mit verhältnismäßig langen Lebenszeiten.

1a. Absolutes und relatives durchschnittliches Nebennierengewicht bei Thymusveränderungen unterschiedlicher Stadien.

Bei Kindern mit verstärkter Thymusreaktion und der damit üblicherweise gekoppelten stärkeren Frühgeburtlichkeit mit verfrühtem durchschnittlichen Körpergewicht wurde mit Ausnahme der Kinder mit Thymusanpassungsreaktion, Stadium II und Inversionsreaktion, Stadium II ein durchschnittlich erhöhtes absolutes Nebennierengewicht gefunden. Die Kinder mit Thymusanpassungsreaktion, Stadium II hatten jedoch bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 1660g im Durchschnitt das gleiche absolute Nebennierengewicht wie die Kinder mit akuter Thymusbelastung, Stadium I mit einem Körpergewicht von 1970g. Perinatale Todesfälle mit Thymusinversion II zeigten bei Nichtberücksichtigung des übergewichtigen Kindes annähernd das gleiche Ne-

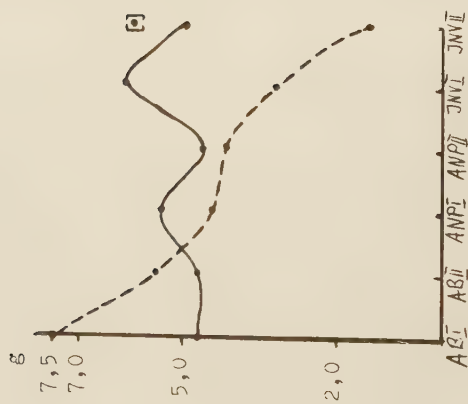


Abb. 13: Durchschnittliches absolutes Nebennieren- und Thymusgewicht bei perinatalen Todesfällen mit unterschiedlichen Thymusbefunden.
 — absolutes NN-Gewicht
 ---- absolutes Thymusgewicht
 [G] Wert unter Einbeziehung des Riesenkindes

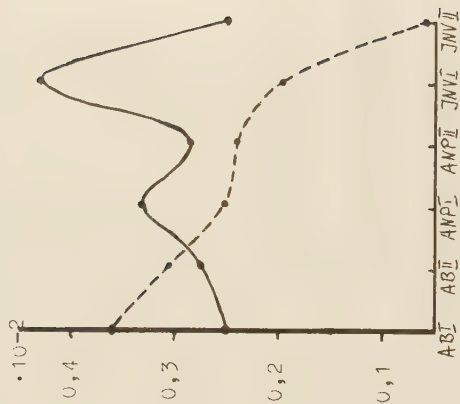


Abb. 14: Durchschnittliches relatives Nebennieren- und Thymusgewicht bei perinatalen Todesfällen mit unterschiedlichen Thymusbefunden.
 — relatives NN-Gewicht
 ---- relatives Thymusgewicht

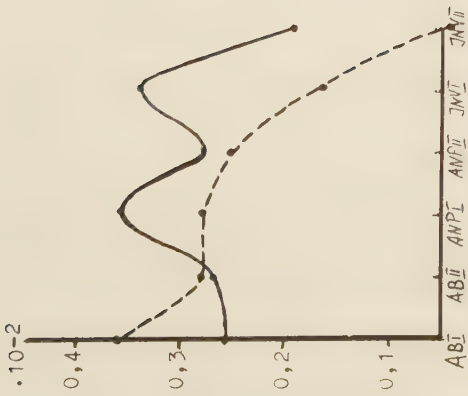


Abb. 15: Durchschnittliches relatives Nebennieren- und Thymusgewicht bei Totgeburten mit unterschiedlichen Thymusbefunden.
 —relatives NN-Gewicht
 -----relatives Thymusgewicht

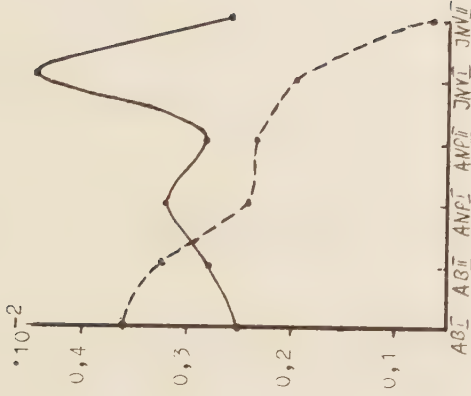


Abb. 16: Durchschnittliches relatives Nebennieren- und Thymusgewicht bei Neugeborenen, die mit unterschiedlichen Thymusbefunden.
 —relatives NN-Gewicht
 -----relatives Thymusgewicht

bennierengewicht wie jene mit akuter Thymusbelastung, Stadium I (Abb.13).

Das relative Nebennierengewicht ließ diese ansteigende Tendenz von Kindern mit Thymusbefund AB I zu INV I noch viel deutlicher erkennen, allerdings wieder mit Ausnahme der Kinder mit Thymusanpassung, Stadium II mit einer leichten Minderung gegenüber dem Wert bei Kindern mit Thymusanpassung, Stadium I. Eine noch stärkere Minderung, fast bis auf den Wert bei Kindern mit akuter Thymusbelastung, Stadium I lag bei Kindern mit Thymusinversion, Stadium II vor (Abb.14).

1b. Durchschnittliches relatives Nebennierengewicht bei Totgeburten und Neugeborentodesfällen.

Trotz unterschiedlicher histologischer Nebennierenbefunde ergaben sich bei Totgeburten und Neugeborentodesfällen hinsichtlich der relativen Nebennieren-Gewichtsschwankungen bei Kindern mit verschiedenen Thymusbefunden keine grundsätzlichen Unterschiede, wie dies erst TEICHMANN (1968) festgestellt hatte (Abb. 15, 16). Bei Totgeburten war die Tendenz zum Gewichtsanstieg bei Kindern mit Thymusanpassungsreaktion, Stadium I etwas stärker ausgeprägt, umgekehrt war ein solches Verhalten bei Neugeborentodesfällen mit Thymusinversion, Stadium I der Fall.

2a. Absolutes und relatives Thymusgewicht bei perinatalen Todesfällen.

Bei einer akuten Thymusreaktion, z.B. nach Zufuhr von Corticoiden kommt es stets zu einem mehr oder minder starken Schwund von Thymusgewebe. Die Stärke der Thymusreaktion müßte daher auch am unterschiedlichen Gewichtsverhalten der inneren Brustdrüse ablesbar sein. Thymi ohne Involution oder mit den Zeichen einer lediglich geringen Involution wiesen auch bei den Kindern dieses Untersuchungsgutes im Durchschnitt die höchsten Absolut- und Relativgewichte auf, während jene mit höhergradiger Involution die niedrigeren Absolut- und Relativgewichte erkennen ließen (Abb. 13, 14).

Kinder, die an Infektionen verstorben waren, besaßen jeweils ein etwas geringeres Thymusgewicht als die übrigen Kinder der jeweiligen Thymusbefundgruppen, es sei denn, die Todesursache war eine foudroyante Sepsis. Dann führten die schweren Noxen zu einer spezifischen Thymusveränderung, zu der Inversion, Stadium II mit stärkster Gewichtsreduktion.

2b. Relatives Thymusgewicht bei Totgeburten und Neugeborenen-todesfällen.

Bei Totgeburten und Neugeborenentodesfällen war der Abfall des durchschnittlichen Thymusgewichtes in den jeweiligen Befundgruppen gleich groß, schon TEICHMANN hatte 1968 auf diese Gesetzmäßigkeit hingewiesen (Abb.15, 16).

3. Der Nebennieren/Thymus-Quotient (NN/Thy) bei perinatalen Todesfällen mit unterschiedlichen Thymusbefunden.

Da sich mit Absinken des Thymusgewichts bei Verstärkung der Thymusreaktion gleichzeitig eine ansteigende Tendenz des Nebennierengewichtes nachweisen läßt, ergibt sich daraus ein charakteristisches Verhalten des NN/Thy-Quotienten. Er liegt im Durchschnitt niedrig bei geringer Thymusbelastung (ca. 1 und niedriger). Bei Thymusanpassungs- und Inversionsreaktion, Stadium I und dabei ermittelter stärkerer Nebennierenrinden-Stimulation steigt er bis auf Werte von ca. 2, um bei Thymusinversion, Stadium II, und zwar jetzt ohne weiteren Gewichtsanstieg des Interrenalorganes noch höhere Werte zu erreichen (Abb.17). Ein Unterschied zwischen dem Verhalten des NN/Thy-Quotienten bei Totgeburten und Neugeborenentodesfällen ergab sich lediglich bei Totgeburten mit Thymusanpassung, Stadium I, hier war der Quotient höher als bei Neugeborenentodesfällen entsprechend dem höheren NN-Gewicht bei diesen Totgeburten (Abb. 18).

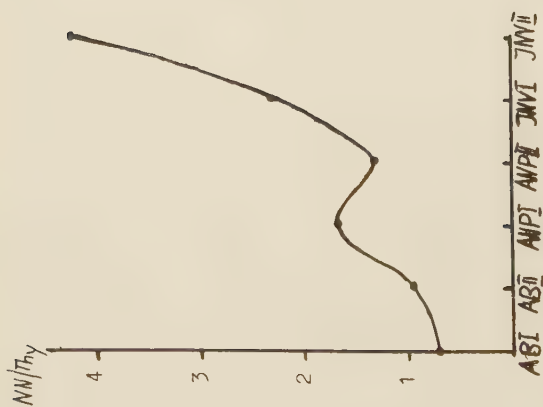


Abb. 17: Durchschnittlicher Nebennieren/Thymus-Quotient bei perinatalen Todesfällen mit unterschiedlichen Reaktionen an der inneren Brustdrüse.

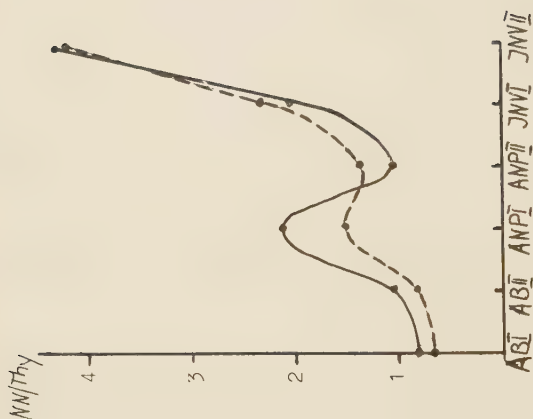


Abb. 18: Durchschnittlicher Nebennieren/Thymus-Quotient bei Totgeburt und Neugeborenen-todesfällen mit unterschiedlichen Reaktionen an der inneren Brustdrüse.
 — Totgeburt
 ---- Neugeborenen-todesfälle

4. Eosinophile Leukozyten und Myelozyten im Thymus

Der von TEICHMANN (1968) erhobene Befund des Auftretens eosinophiler Granulozyten und Myelozyten in den Septumendzwickeln und in benachbarten Markabschnitten des Thymus Neugeborener, bei denen entzündliche Prozesse an anderen Organen (Placenta, Eihäute, Lunge) anzutreffen waren, konnte durch systematische Untersuchungen erweitert werden. Eosinophile Elemente waren abgesehen von 3 Ausnahmen stets (112 Fälle) in mehr oder weniger starkem Maß an den angegebenen Stellen nachweisbar. Dabei konnte ein Häufigkeitsunterschied an eosinophilen weissen Blutzellen - ohne Beziehung zu entzündlichen Prozessen - bei den einzelnen Thymusreaktionen verzeichnet werden. Während bei akuter Thymusbelastung, Stadium I und II 'wenig eosinophile' und 'vereinzelt eosinophile' Elemente vorlagen, wurden bei Anpassungs- und Inversionsreaktion 'durchschnittlich viel' und 'viele eosinophile' Zellen festgestellt. Die Stärke der Thymusreaktion geht somit mit der Stärke der Eosinophileninfiltration parallel.

D. B E S P R E C H U N G

Morphologische Besonderheiten des Neugeborenenenthymus sind bei Risikokindern häufig. Sie sind bedingt durch **Entwicklungseinflüsse** und **Streßreaktionen**; letztere treten in **utero**, **intra partum** und **post partum** auf. Alle Einflüsse, nämlich **Entwicklungsstörungen** sowie **Belastungen** sind abhängig von **Zeitpunkt** und **Stärke** ihres Auftretens sowie von der **Dauer** ihres **Wirkens**.

Die bei Risikokindern auftretenden schweren peripartalen Belastungen ziehen auch die innere Brustdrüse in Mitleiden-schaft. Aus diesem Grunde ist es problematisch, die unterschiedlichen Entwicklungsstörungen des Thymus als solche anzusprechen. Daß mit differenten Entwicklungsstadien auch in der **Spätfetalperiode** zu rechnen ist, ergibt sich aus dem **gesetzmässigen morphokinetischen Zusammenhang** zwischen **Interrenalorgan** und **Thymus** einerseits und den **morphokinetischen Korrelationen** des **Interrenalorganes** und dem **epithelialen Anteil** der **Placenta** andererseits.

Die prominente Bedeutung der Corticosteroide für die Morphokinese des Thymus ist schon lange bekannt. Dafür sprechen auch die Thymusbefunde bei Anencephalie. In dem hier nicht untersuchten Sektionsgut anderer Jahre befanden sich mehrere **Anencephalen** mit einer hochgradigen **Nebennierenrinden-Hypoplasie** in Form von **Miniaturnebennieren**, wie sie auch häufig in der Literatur beschrieben sind (BENIRSCHKE 1956, DHOM et al. 1958, KLOOS und STAEMLER 1953, KOHN 1924). Diese **Miniaturnebennieren** waren in 40% der Fälle korreliert mit großen Thymi und zu 60% korreliert mit sehr großen bis riesigen Thymi. Auf diese Umstände ist auch der bei Anencephalen ermittelte äußerst niedrige **Nebennieren/Thymus-Quotient** zurückzuführen.

Schon ältere experimentelle Untersuchungen befaßten sich in großer Zahl mit den Einflüssen der Nebennierenrinde auf den Thymus. So wurde übereinstimmend nach Entfernung der Nebennierenrinde eine **Hyperplasie** des Thymus gefunden (JAFFÉ 1924, REINHARDT und HOLMES 1940, SIMSON et al. 1943). Andererseits bewirkt die Zufuhr eines Nebennierenhormones oder des **adrenocorticotropen Hormones** der Hypophyse eine eindeutige **Reduktion**

des Thymusgewichtes (MOON 1937, INGLE 1938, WELLS und KENN-DALL 1940, DOUGHERTY und WHITE 1943, MASON 1947). SELYE (1937) beschrieb schon die durch gesteigerte Nebennierenrinden-Funktion hervorgerufene Thymusinvolution. BEARN (1968) erhielt nach Dekapitation tierischer Feten mit daraus resultierender Nebennierenrinden-Hypoplasie eine Thymushyperplasie, die durch Zufuhr von Adrenocorticotropin gemindert werden konnte. Die Zuordnung eines niedrigen Thymusgewichtes zu einem höheren Nebennierengewicht bei perinatalen Todesfällen stellte EKHOLM (1950) durch vergleichende Gewichtsbestimmungen fest.

Je nach Dosierung der Corticosteroide läßt sich eine unterschiedlich starke Involution des Thymus erzielen (MILLER und DUKOR 1964, FACHET 1968, DOUGHERTY 1952, 1963, LUNDIN 1968, OSABA 1966, WINICK und COSCIA 1968).

Daß die morphokinetischen Reaktionen des Thymus in Abhängigkeit vom Corticosteroidspiegel bisher lediglich für akute und subakute Belastungsreaktionen erprobt sind, schließt nicht deren Wirksamkeit auch während der Entwicklung der inneren Brustdrüse aus. Einer exakten Analyse am pathologisch anatomischen Substrat stehen jedoch, abgesehen von den oben bereits genannten Vorgängen noch andere Faktoren komplizierend entgegen. Bei Mangelgeburten ist dies z.B. eine Minderung der allgemeinen Vitalität der heranwachsenden Frucht, bei dysmaturen hypertrophen Kindern wirkt sich in erster Linie eine tiefgreifende Dissonanz im Konzert der inkretorischen Drüsen während der Spätfetalperiode aus. Die pluriglanduläre Störung tangiert einerseits über den Shift-Mechanismus des HVL die Entwicklung des Interrenalorganes direkt, andererseits nimmt sie indirekt über die Störung des Wachstums und Energiehaushaltes Einfluß auf Entwicklung und Reaktionsbereitschaft des Thymus. Aus allen diesen Gründen wurde in dieser systematischen Analyse am Thymus bei perinatalen Todesfällen auf die Erörterung differenter Ausgangssituationen verzichtet.

Wenn wir von akuten und subakuten Belastungsreaktionen ausgehen, gliedern sich die dabei zu erhebenden Befunde in 3 Gruppen. Auch durch diese Untersuchungen ließ sich die von TEICHMANN (1968) dargebotene Konzeption bestätigen. Es ergab sich nun die Frage, ob bestimmte letale Krankheitsbilder regel-

haft mit bestimmten Belastungsreaktionen des Thymus korreliert sein können.

Bei der perinatalen Sepsis war dies der Fall. Bei Todesfällen mit dem II. Stadium der Thymusinversion fand sich stets eine perinatale Sepsis. Umgekehrt war bei Kindern mit Sepsis fast immer eine Thymusinversion des II. Stadiums korreliert. Nur bei einem Ausnahmefall, nämlich einer Totgeburt, wurde ein anderes Thymusbild nachgewiesen, das des II. Stadiums der Anpassungsreaktion. Auch andere Autoren hatten bereits die Korrelation zwischen Sepsis und höchstem Grad der Thymusreaktion festgestellt (GAD und CLARK jr. 1968).

Bemerkenswert ist, daß die Kinder mit Sepsis mit Ausnahme der Totgeburt besonders lange gelebt hatten. Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug 7 1/2 Tage, die kürzeste 6 Tage, während die längste Überlebenszeit bei den übrigen Krankheiten nur 4 Tage betragen hatte. Die Thymusreaktion ist bei den Kindern mit Sepsis im allgemeinen die Folge der schweren postpartalen Belastungen während des Fortschreitens der Allgemeininfektion. Bei der Totgeburt handelte es sich um eine Mekoniumperitonitis bei Mucoviscidose, also ebenfalls um einen länger in Anspruch nehmenden schweren entzündlichen Prozeß. Dementsprechend wies die Nebennierenrinde eine protrahierte Involution auf.

Bei Todesfällen mit fetaler Lungenatelektase fand sich doppelt so häufig eine akute Belastungsreaktion als eine Anpassungsreaktion des Thymus, eine Inversion des I. Stadium wurde nur einmal bei einem spätfetalen Abort, mens VI beobachtet. Bei Todesfällen mit kompakter Lungenatelektase fand sich niemals eine Thymusinversion. Hier war eine akute Belastungsreaktion 4 mal häufiger vertreten als eine Anpassungsreaktion.

Während die Lebenszeit der Kinder mit akuter Thymusbelastung stark schwankte und 7 der Kinder bis 12 Std. und nur 5 länger lebten, starben die 3 Kinder mit Anpassungsreaktion des Thymus alle innerhalb der ersten 6 Lebensstunden. Dies läßt sich nur dadurch erklären, daß die Störung bei letzteren bereits mehrere Stunden vor der Geburt begann, jedenfalls eher als bei der ersten Gruppe mit akuter Belastungsreaktion des Thymus.

Das Gegenteil war bei Todesfällen mit pulmonalen hyalinen Mem-

nen zu beobachten. Kinder mit Thymusanpassung und Thymusinversion des I. Stadiums lebten häufig länger (über 24 Std.). Dies spricht dafür, daß die morphokinetischen Effekte für die Thymusreaktion vorwiegend erst intra partum auftraten. Kinder, deren Thymus die Zeichen der akuten Belastungsreaktion aufwiesen, waren häufiger in den ersten 12 Lebensstunden verstorben, ebenso wie das für Kinder mit kompakter Atelektase zutraf. Im Durchschnitt hatten die Kinder mit fetaler Lungenatelektase die kürzeste Zeit gelebt, sie starben nach höchstens 9 Std., die Kinder mit pulmonalen hyalinen Membranen lebten am längsten, bis 4 Tage, Kinder mit kompakter Lungenatelektase starben mit einer Ausnahme (30 Std.) am ersten Lebenstag.

Bei perinatalen Todesfällen an Asphyxie, wie z.B. mit pulmonalen hyalinen Membranen, fetaler oder kompakter Lungenatelektase wies das relative Thymusgewicht stets relativ große Variationen auf. In diese Größen gehen die verschiedenen von Fall zu Fall differierenden Parameter wie Entwicklungsgrad, Dauer und Schwere des intrauterinen Vorschadens, Dauer und Schwere des Geburtsstresses, Dauer von postpartaler Asphyxie und Therapieeinfluß mit ein.

Bei Asphyxietodesfällen mit gleichem Entwicklungsalter und vergleichbarer Überlebenszeit war das Thymusgewicht bei fortgeschrittenen Belastungsformationen stets niedriger als es geringere Belastungsstufen mit sich brachten. Die Belastungsstufe des Thymus war dagegen nicht streng korreliert zur Überlebenszeit und zum Alter des Kindes.

Bei Neugeborenentodesfällen mit Pneumonie fand sich insgesamt ein stärkerer Gewichtsverlust des Thymus als bei den an Alter und Überlebenszeit vergleichbaren Todesfällen infolge protrahierter Asphyxie bzw. Atemnotsyndrom. Dieser stärkere Gewichtsverlust wurde auch an einem leicht überhöhten Nebennieren/Thymus-Quotienten deutlich.

Morphologisch ließen sich bei infektiös bedingten Todesfällen keine qualitativen Besonderheiten der Thymusreaktion erkennen. Es bestand lediglich eine Korrelation der Thymusreaktion zur Länge der Überlebenszeit, was unter Todesfällen mit nicht infektiös bedingten Letalfaktoren nur bei den Kindern mit pulmonalen hyalinen Membranen der Fall war.

Bei Kindern, die nach längerer Überlebenszeit (über 24 Std. bis 4 Tage) an Pneumonie verstorben waren, lag das relative Thymusgewicht bei fortgeschrittener Thymusreaktion höher als bei akuter Belastungsreaktion. Dies läßt 3 Erklärungsmöglichkeiten zu. Die erste, daß es sich bei den Kindern mit Infektion um solche handeln könnte, bei denen das Interrenalorgan infolge mangelhafter placentogener oder hypophysärer Stimulation unterwertig war. Die zweite Deutungsmöglichkeit besagt, daß bei solchen Fällen eine Minderung der corticotropen morphokinetischen Effekte mit sekundärer Minderung der Ausstoßungsquote von Lymphozyten post partum nach primärer intrauteriner phasengerechter Reaktion einhergehen kann. Eine dritte Erklärungsmöglichkeit wäre, daß bei organbezogener Infektion und entsprechender Vorschädigung und längerer Überlebenszeit eine erhöhte Lymphozytenproduktion als sonst üblich gegenüber der Höhe des Lymphozytenausstoßes erfolgen kann, bzw. die Ausstoßungsquote gegenüber der Produktionsgröße vermindert sein kann.

Um abzuklären, welche der Thymusveränderungen bei perinatalen Todesfällen auf die corticoidbedingte Reaktion in utero und welche auf die post partum zurückgehen, wurden Befunde am Thymus und Interrenalorgan getrennt bei intrauterinem und postpartalem FruchtTod untersucht.

Gemeinsam ließen die Kinder beider Gruppen ein höheres relatives Thymusgewicht bei akuter Belastung als bei Anpassungsreaktion und dem I. Stadium der Inversion erkennen. Dabei war lediglich die oben dargelegte Besonderheit eines bereits bei akuter Belastungsreaktion des Thymus manifestierten stärkeren Gewichtsverlustes des Thymus bei postnatalen Todesfällen durch Pneumonie bemerkenswert.

Die Nebennierengewichte verhielten sich bei den Vergleichsgruppen (Totgeburten und Neugeborenentod) grundsätzlich konform: Bei Kindern mit Thymusanpassungsreaktion und dem I. Stadium der Inversion fand sich ein höheres relatives Nebennierengewicht als bei Kindern mit akuter Thymusbelastungsreaktion. Histologisch wurde bei Kindern mit akuter Thymusbelastungsreaktion sowohl bei intrauterinem als auch bei postpartalem Tod zumeist eine akute Involution der Nebennierenrinde ermittelt,

allerdings fand sich selten auch eine protrahierte Involution. Dies war bei einigen Kindern mit Pneumonie und pulmonalen hyalinen Membranen der Fall, korreliert zu relativ langer Überlebenszeit.

Unter den Kindern mit fortgeschrittener Thymusreaktion (Anpassungsreaktion und I. Stadium der Inversion) fanden sich bei Totgeburten und den bis 12 Std. post partum verstorbenen Neugeborenen vorherrschend eine akute Involution der Nebennierenrinde, bei später verstorbenen Neugeborenen zumeist eine protrahierte Involution.

Unter den 28 Totgeburten fand sich nur zweimal eine protrahierte Nebennierenrinden-Involution: ein Kind mit Thymusanpassung, Stadium I, mens X mit einer starken Chorionepitheldysplasie bei Gestoseplacenta; zweitens ein Kind mit Thymusinversion, Stadium II mit Mekoniumperitonitis bei Mucoviscidose. Abgesehen von derartigen Ausnahmen überlebten somit Neugeborene mit protrahierter Nebennierenrinden-Involution die ersten 12 Lebensstunden.

Das Stadium der Nebennierenrinden-Involution ist somit nicht ausschließlich korreliert zum Reaktionsstadium der Thymusbelastung, doch wird das starke Überwiegen einer protrahierten Nebennierenrinden-Involution bei Kindern mit fortgeschrittener Thymusreaktion deutlich. Dies erklärt sich zwanglos aus der Rangordnung der Organreaktion im Zuge der morphokinetischen Kette: fetales Diencephalon - HVL - Nebennierenrinde - Thymus.

Der Nebennieren/Thymus-Quotient verdeutlicht die wechselseitigen Beziehungen zwischen diesen beiden Organen anhand der Gewichtskorrelationen. Trotz relativ großer Variationen bei den ermittelten Indices ergaben sich deutlich unterschiedliche Durchschnittswerte und deutlich differierende Tendenzen bei Kindern mit unterschiedlichen Thymusbefunden. Der Index zeigte eine steigende Tendenz von Kindern mit akuter Thymusbelastung zu solchen mit Anpassungs- und Inversionsreaktion des Thymus, gleichviel ob diese Kinder in utero oder post partum verstarben. Das spricht u.a. für das Manifestwerden der für die Thymusmorphologie und das Thymusgewicht wichtigen Faktoren schon in utero.

Nachdem schon STENDER (1967) Verbindungen zwischen Befunden der Nebennierenrinde und solchen an der Placenta erkannt hatte, läßt es nahe, zur Abklärung der unterschiedlichen Nebennierenrindenreaktionen bei perinatalen Todesfällen auch hier die Beziehungen zwischen Placenta- und Nebennierenrindenbefunden zu untersuchen.

Auffallend war bei postpartalen Todesfällen die häufige Kombination von protrahierter Involution der Nebennierenrinde mit unreifen Placentastrukturen. Am Thymus fanden sich vermehrt Anpassungs- und Inversionsreaktion, Stadium I. Unreife Placenten sind mangelhaft vascularisiert. Die Folge ist eine relative Minderdurchblutung der Placenta, was zu einer Vitalitätsminderung des Trophoblasten und zu einer praepartalen Reduktion der HCG-Produktion Anlaß gibt. Dies kann zur vorzeitigen Aktivierung der fetalen Nebennierenrinden-Außenzone führen infolge einer Gleichgewichtsstörung zwischen HCG- und ACTH-Einfluß auf das Interrenalorgan. Es kommt so zum Bild einer protrahierten Involution der Nebennierenrinden-Innenzone mit einer Entfaltung der Außenzone. Das kann nach Dauer und Stärke der Gleichgewichtsstörungen evtl. sogar zur Bildung der sonst erst während des ersten Säuglingsmonats auftretenden Kapselblasteme führen.

Eine sich auf diese Weise darstellende protrahierte Placentainsuffizienz führt zum Wirksamwerden verschiedener Anpassungs- und Kompensationsmechanismen der Frucht, das System Hypophyse - Interrenalorgan - Thymus einbeziehend. Beim Auftreten einer vorzeitigen Involution der fetalen Innenzone mit konsekutiver kompensatorischer Entfaltung der Außenzone des Interrenalorgans wird das Weiterleben der Frucht im Brutraum ermöglicht und darüber hinaus eine aufgepfropfte Placentainsuffizienz mit peripartalem Schock gemildert.

Abhängig von der Schwere der akuten Asphyxie entwickelt sich jedoch bei vielen derartigen Risikokindern ein Atemnotsyndrom mit Tod an kompakter Lungenatelektase oder pulmonalen hyalinen Membranen (WERTHMANN 1971).

Selten erscheinen unter den gleichen Bedingungen in der Nebennierenrinde der Neugeborenen eine regressive Verfettung der Fetalzone. Die hierbei ins Spiel kommenden morphokinetischen

Reaktionen wurden von KLOOS (1969) untersucht. Bei einer im 1. Trimenon etablierten Reifungsstörung des Zottenapparates mit unreifzelliger bzw. fibroplastischer Proliferation des Zottenmesenchyms kommt es unter Zurückstellung der orthologischen Reifung mit Vascularisation zunächst zu einer autoregulativen Vergrößerung der Placenta mit Erhöhung des Placenta-Kindgewichts-Index, Vermehrung des Chorionepithels und, als Folge einer erhöhten HCG-Produktion, zu einer Hyperplasie der DHES-produzierenden Innenzone des fetalen Interrenalorganes. Solche Verhältnisse finden sich häufig bei Embryopathia diabetica (KLOOS 1956, VOGEL 1967). Die mangelhafte Vascularisation der Placenta führt jedoch, wie bereits oben dargelegt, gegen Ende der Schwangerschaft zu einer Vitalitätsminderung des Trophoblasten.

Wird dagegen die Reifungsretardierung des Zottenapparates bereits in der Placenta selbst durch eine Frühreife peripherer Zottenkomplexe ausgeglichen, dann findet man ein geringeres Ausmaß dieser Innenzonen-Hyperplasie des fetalen Interrenalorganes, was als Beweis für die Gesetzmäßigkeit dieses Wirkungsmechanismus angesehen werden kann und des weiteren einen Hinweis auf die Möglichkeit und Notwendigkeit einer korrelativen Placentadiagnostik bei Risikokindern darstellt.

Bei postpartalen Todesfällen mit akuter Thymusbelastung und vorwiegend akuter Nebennierenrinden-Involution zeigten die Placenten durchweg mehr reife Strukturen. Da in diesen Fällen im allgemeinen, d.h. ohne Intervention von intermittierenden Durchblutungsstörungen, eine vorzeitige Vitalitätsminderung des Trophoblasten unterbleibt, fehlt auch die vorzeitige Involution der Nebennierenrinden-Innenzone, ebenso wie die prae-partale Akzentuierung des fetalen hypophysären Corticotropismus mit Aktivierung der Außenzone.

Die meist bei Totgeburten beobachtete akute Nebennierenrinden-Involution, - trotz teilweise fortgeschrittener Thymusreaktion -, erklärt sich durch die meist kurzfristig wirksame, jedoch schwere akute letale Asphyxie bei intrauterinem Tod. Diese akute Asphyxie ist meist bedingt durch partielle Placentaablösung mit akutem Infarkt. Solche Kinder starben entweder an massiver Fruchtwasseraspiration oder still und ohne Gegen-

wehr (LEUTH 1965, 1970) mit dem morphologischen Befund einer fetalen Lungenatelektase. Die unterschiedlichen akuten und fortgeschrittenen Thymusreaktionen sprechen für eine differente Intensität und Dauer der Funktion der Zona persistens der Nebennierenrinde, also für ein teilweises Fortwirken des Hypercorticismus bei u.U. bereits sistierendem hypophysären Adrenocorticotropismus.

E. ZUSAMMENFASSUNG

1. Bei der Obduktion perinataler Todesfälle fällt die große Varianz von Thymusbefunden, unabhängig von Entwicklungsgrad, Todesursache und Absterbetermin auf, obwohl gesetzmäßige Beziehungen zwischen Thymusfunktion und Nebennierenrindenfunktion einerseits und Hormonproduktion der Placenta andererseits bekannt sind.

2. Zur Klärung der pathogenetischen Probleme bei differenten morphokinetischen Reaktionen des Thymus bei Feten und Neugeborenen dienten Untersuchungen an 115 perinatalen Todesfällen des Routineobduktionsgutes unter Auswertung von Reifegrad, Todesursache, Todeszeit sowie histologischen Befunden an Thymus, Nebennierenrinde und Placenta. Als Grundlage zur Begutachtung der Thymusmorphologie dienten die von TEICHMANN erkannten histologischen Zustandsbilder der akuten Belastung, der Anpassung und der Inversion.

3. Unterschiede des histologischen Zustandsbildes der inneren Brustdrüse und Unterschiede des relativen Thymusgewichtes waren weitgehend unabhängig von den zum Tode führenden Krankheitsursachen. Ausnahmen machten foudroyant verlaufene septische Prozesse, die fast ausschließlich den schwersten Grad der Thymusinvolutions (Inversion des II. Stadiums) zur Folge hatten. Weitere Besonderheiten ergaben sich bei Todesfällen mit organbezogener Infektion (Pneumonie); bei ihnen lag das jeweilige durchschnittliche relative Thymusgewicht unter demjenigen bei Thymusveränderungen der gleichen Art bei Todesfällen durch andere Letalfaktoren.

4. Das durchschnittliche relative Thymusgewicht lag bei histologisch erkennbarer geringerer (akuter) Thymusbelastung höher als bei stärkerer und stärkster Thymusreaktion. Dabei ergaben sich keine Unterschiede zwischen Totgeburten und Neugeborenentodesfällen.

5. Eine akute Belastungsreaktion des Thymus von Neugeborenen-todesfällen war überwiegend korreliert mit akuter Nebennieren-rinden-Involution. Bei Anpassungs- und Inversionsreaktion des Thymus war dagegen überwiegend eine protrahierte Nebennieren-rinden-Involution anzutreffen. Es handelte sich dabei fast ausschließlich um Kinder, die länger als 12 Std. gelebt hatten. Bei früherem Sterbetermin post partum war die Nebennierenrinde auch bei fortgeschrittener Thymusreaktion zumeist nur akut involviert.

Anders lagen die Verhältnisse bei Totgeburten. Bei diesen war die Nebennierenrinde stets, abgesehen von wenigen Ausnahmen, akut involviert, und zwar sowohl bei den Zeichen einer akuten Thymusbelastung als auch bei Anpassungs- und Inversionsreaktion, Stadium I des Thymus.

6. Das durchschnittliche Nebennierengewicht lag bei Kindern mit histologisch und gewichtsmäßig erkennbarer stärkerer Thymusreaktion höher als bei geringerer Thymusbelastung, und zwar sowohl bei Totgeburten als auch bei Neugeborenentodesfällen. Die Gewebsmasse des Interrenalorganes stellt somit einen brauchbaren Indikator für die histologisch zu erwartende Stärke der Thymusreaktion dar.

7. Der Nebennieren/Thymus-Quotient verdeutlicht die wechselseitigen funktionellen Beziehungen zwischen diesen beiden Organen anhand der Gewichtskorrelation. Trotz großer Differenzen der hierbei jeweils ermittelten Werte ergab der Nebennieren/Thymus-Quotient eindeutige Hinweise auf das Stadium der Thymusreaktion. Der Index zeigte eine steigende Tendenz, ausgehend von niedrigen Werten (unter 1) bei akuter Thymusbelastung zu solchen mit Anpassungsreaktion (über 1) und Inversionsreaktion des Thymus (bis über 2), gleichviel ob diese Kinder in utero oder post partum verstorben waren. Das spricht u.a. für das Manifestwerden der Thymusmorphologie bereits schon in utero. Abgesehen von diesem Regelverhalten ist natürlich mit Ausnahmen bei Mißbildungen und stärkeren Graden von Mangelentwicklung und Dysmaturitas zu rechnen.

8. Placenten mit unreifen Zottenformationen sind häufiger kombiniert mit höhergewichtigen Nebennieren und protrahierter Nebennierenrinden-Involution. Unreife Placenten sind mangelhaft vascularisiert. Die Folge ist eine Minderdurchblutung der Placenta, was zu einer Vitalitätsminderung des Trophoblasten und zu einer praepartalen Reduktion der HCG-Produktion Anlaß gibt. Dies kann zu einer vorzeitigen Aktivierung der Nebennierenrinden-Außenzone führen infolge einer Gleichgewichtsstörung zwischen HCG- und ACTH-Einfluß auf das Interrenalorgan. Es kommt so zum Bild einer protrahierten Involution.

9. Bei Todesfällen mit akuter Thymusbelastung und vorwiegend akuter Nebennierenrinden-Involution bei geringerer Nebennierenrinden-Stimulation zeigte die Placenta vermehrt reife Strukturen. Da in diesen Fällen im allgemeinen, d.h. ohne Intervention von intermittierenden Durchblutungsstörungen eine vorzeitige Vitalitätsminderung des Trophoblasten unterbleibt, fehlt auch eine frühzeitige Involution der Nebennierenrinden-Innenzone.

F. LITERATUR

- ARCHER, O.K., J.C. PIERCE: Role of the thymus in development of the immune response (Abstract).
Fed. Proc. 20, 26 (1961)
- AUERBACH, R.: On the function of the embryonic thymus. In: The thymus (V. Defendi and D. Metcalf, eds.) Philadelphia: The Wistar Institute Press
- BADR, F.M., J.G.M. SHIRE, S.G. SPICKETT: Genetic variation in adrenal weight: strain differences in the development of the adrenal glands of mice.
Acta endocr. (Kobenhavn) 58, 191 (1968)
- BEARN, J.G.: The thymus and the pituitary-adrenal axis in anencephaly. A correlation between the experimental foetal endocrinology and human pathological observations.
Brit. J. Exp. Path. 49, 136 (1968)
- BECH, K., J. TYGSTRUP, J. NERUP: The involution of the foetal adrenal cortex. A light microscopic study.
Acta Path. Microbiol. Scand. 76, 391 (1969)
- BECKER, V.: Funktionelle Morphologie der Placenta.
Arch. Gynäk. 198, 3 (1963)
- BENIRSCHKE, K.: Adrenals in anencephaly and hydrocephaly.
Obstet. and Gyn. 8 (4), 412 (1956)
- BENIRSCHKE, K., S.G. DRISCOLI: The pathology of the human placenta, reprint from: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie.
Bd. VII 5, 306 ff (1967)
- TEN BERGE, B.S.: Die Bildung von oestrogenen Hormonen und ihre Ausscheidung im Urin während der Schwangerschaft bei Anencephalus.
Geburtsh. Frauenheilk. 26, 579 (1966)
- BIERICH, J.R.: Die Funktion der Nebennierenrinde im Kindesalter unter besonderer Berücksichtigung der ersten Lebenszeit und der Pubertät.
Habilitationsschrift, Hamburg (1956)
- BIERICH, J.R.: Untersuchungen zur postnatalen Involution der Nebennierenrinde und ihrer klinischen Bedeutung.
57. Tagg. dtsh. Ges. f. Kinderheilkunde
Graz 1958, Mschr. Kinderheilk. 107, 112 (1959)

- BIERICH, J.R., E. BLOCH: Concerning the function of the fetal zone of the human adrenal gland.
Endocrinol. 58, 598 (1956)
- BIERICH, J.R., R. RAMASHASTRY, J. KRACHT: Neue Untersuchungen zur Entstehung der Thymushyperplasie.
Mschr. Kinderheilk. 115, 310 (1967)
- BLOCH, E., K. BENIRSCHKE: Synthesis in vitro of steroids by human fetal adrenal gland slices.
J. biol. Chem. 234, 1085 (1959)
- BURNET, F.M.: Role of the thymus and related organs in immunity.
Brit. med. J. 2, 807 (1962)
- BUSCH, W.: Morphologische Placentabefunde bei gasanalytisch definierten Asphyxien.
Mschr. Kinderheilk. 115, 217 (1967)
- CSABA, G., C. DUNAY, I. OLAH, I. TÖRÖ: Effect of glucocorticoids on the thymus.
Acta Biol. Acad. Sci Hung. 18, 345 (1967)
- DÄSSLER, C.G.: Der Einfluss von Corticotropin auf die Oestrogenausscheidung in der Schwangerschaft und bei intrauterinem Fruchttod.
Acta Endocrinol. 53, 401 (1966)
- DHOM, G.: Die Nebennierenrinde im Kindesalter.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1965
- DHOM, G., W. ROSS, K. WIDOK: Die Nebennieren des Feten und des Neugeborenen.
Beitr. path. Anat. 119, 177 (1958)
- DICZFALUSY, E.: Endocrine functions of the human fetoplacental unit.
Fed. Proc. 23, 791 (1964)
- DICZFALUSY, E., CH. LAURITZEN: Die Oestrogene beim Menschen.
Springer, Berlin 1961
- DÖRING, W., K. KLOOS: Morphologische Routinediagnostik der Placenta.
Münch. med. Wschr. 106, 1849 (1964)
- DOUGHERTY, T.F., M.L. BERLINER: Hormonal control of lymphatic structure and function.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 113, 825 (1963)
- DOUGHERTY, T.F., A. WHITE: Effect of hormones on lymphatic tissue.
Physiol. Rev. 32, 379 (1952)
- DOUGHERTY, T.F., A. WHITE: Influence of Hormones on lymphoid Tissue Structure and Function. The Role of the Pituitary adrenocorticotrophic Hormone on the Regulation of the Lymphocytes and other cellular

Elements of the Blood.
Endocrin. 35, 1 (1944)

DREWS, J.: On the effect of glucocorticoids on thymus cells.
Verh. Dtsch. Ges. innere Med. 74, 1251 (1968)

EKHOLM, E., K. NIEMENEVA: On prenatal changes in the relative weights of the human adrenals, the thymus and the thyroid gland.
Acta paediat. 39, 67 (1950)

EMMRICH, P.: Morphologie und Histochemie der Placenta bei intrauterinem Fruchttod mit Mazeration.
Gynaecologia (Basel), 162, 241 (1966)

ESSBACH, H.: Paidopathologie, S. 27 ff
VEB Georg Thieme, Leipzig 1961

FACHET, J., E. STARK, M. PALKOVITS: Effect of a single neonatal glucocorticoidinjection on the thymus-lymphatic and endocrine system and on the growth of the rat and dog.
Acta Med. Acad. Sci. Hung. 25, 395 (1968)

FRANDBSEN, V.A.: The excretion of oestriol in normal human pregnancy.
Munksgaard, Copenhagen (1963)

FRANDBSEN, V.A., G. STAKEMANN: The site of production of oestrogenic hormones I, II, III.
Acta endocrin. 38, 383 (1961), 43, 184 (1963), 47, 265 (1964)

FRANK, G.: Histologische Befunde bei Gestoseplacenten.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 51, 381 (1967)

VAN FURTH, R., H.R.E. SCHUIT: The immunological development of the human fetus.
J. exp. Med. 122, 1173 (1965)

GAD, P., S.L. CLARK jr.: Involution and regeneration of the thymus in mice, induced by bacterial endotoxin and studied by quantitative histology and electron microscopy.
Amer. J. Anat. 122, 573 (1968)

GREGORY, C.J., L.G. LAJTHA: Kinetic studie of the produktion of antibody forming cells from their precursors.
Nature (London) 218, 1079 (1968)

VAN HALL, E.V., A.P.M. HEINTZ: Influence of HCG on the production of oestrogens by the adrenal gland.
J. Endocrinol. 43, XXXIV (1961)

HESS, M.W.: Experimental Thymectomy.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1968

- HÖRMANN, G.: Zur Systematik einer Pathologie der menschlichen Placenta.
Arch. Gynäk. 191, 297 (1958)
- HÖRMANN, G., H. LEMTIS: Die menschliche Placenta.
In: Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe,
herausgeg. von H. Schwalm u. G. Döderlein,
S. 511 ff, 573 ff.
Urban & Schwarzenberg, München u. Berlin 1965
- INGLE, D.J.: Atrophy of the thymus in normal and hypophysectomized rats following Administration of Cortisone.
Proc. Soc. Biol. N.Y. 38, 443 (1938)
- JACKSON, B.T., G.J. PIASECKI: Fetal secretion of Glucocorticoids.
Endocrinol. 85, 875 (1969)
- JAFFÉ, H.L.: The Influence of the suprarenal gland on the Thymus. I. Regeneration of the Thymus following double Suprarenalectomy in the rat.
J. exp. Med. 40, 325 (1924)
- KAY, H.E.M., J.H.L. PLAYFAIR, M. WOLFENDALE: Development of the thymus in the human fetus and its relation to immunological potential.
Nature (London) 196, 238 (1962)
- KEUTH, U.: Das Atemnotsyndrom und seine Behandlung.
Mschr. Kinderheilk. 118, 52 (1970)
- KEUTH, U.: Das Membransyndrom der Früh- und Neugeborenen.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1965
- KEUTH, U., O.G. EISELE: Untersuchungen zum Aussagewert von Apgar-Note und Nachgeburts-Kindgewichtsindex bei Frühgeborenen.
Mschr. Kinderheilk. 115, 227 (1967)
- KLOOS, K.: Kyematopathologische Reaktionen des fetalen Interrenalorgans.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 5, 408 (1969)
- KLOOS, K.: Zur pathologischen Anatomie embryonaler Fehlbildungen endokriner Organe.
3. Symposium Dtsch. Ges. f. Endocrinologie S.44 (1956)
- KLOOS, K., H.J. STAEMMLER: Zur Morphologie und Pathophysiologie der Nebennierenrinde von Feten und "neugeborenen".
Virchows Arch. path. Anat. 324, 285 (1953)
- KLOOS, K., M. VOGEL: Placentationsstörungen.
Virchows Arch. path. Anat. 343, 245 (1968)

- KLOOSTERMAN, G.J., B.L. HUIDEKOPER: Significance of "Obstetrical Mortality": Study of 2000 Births. *Gynaecologia* (Basel) 138, 529 (1954)
- KOHN, A: Anencephali und Nebenniere. *Arch. mikr. Anat.* 102, 113 (1924)
- KOSTOWIECKI, M.: Late fetal and postnatal formation of the thymic medulla. *Z. Mikr. Anat. Forsch.* 80, 329 (1969)
- LANMAN, J.T.: The adrenal gland in the human fetus. *Pediatr.* 27, 140 (1961)
- LANMAN, J.T.: The fetal zone of the adrenal gland. *Medicine* 32, 389, (1953)
- LAURITZEN, CH., W.D. LEHMANN: Choriongonadotropin im Blut und Harn von Neugeborenen. *Arch. Gynäk.* 200, 578 (1965)
- LAURITZEN, CH., W.D. LEHMANN: Ausscheidung von Dehydroepiandrosteron im Neugeborenenharn. Stimulierung durch Choriongonadotropin und ACTH. *Arch. Gynäk.* 200, 699 (1965)
- LAURITZEN, CH., W.D. LEHMANN: Ausscheidung und Stoffwechsel von Dehydroepiandrosteron beim Neugeborenen. *Z. Geburtsh. Gynäk.* 165, 49 (1965)
- LEMTIS, H.: Die vorzeitige Lösung der normalsitzenden Placenta. *Forsch. Prax. Fortb.* 18, 231 (1967)
- LUNDIN, P.M., U. SCHELIN: The effects of steroids on the histology of lymphatic tissue. *Path. Europ.* 4, 58 (1968)
- MAEYAMA, M., T. NAKAGAWA, Y. TUCHIDA, H. MATUOKA: The role of human fetal adrenal in steroid genesis: Effect of adrenocorticosterone on urinary excretion of oestrogens in pregnancy. *Steroids* 13, 59 (1969)
- MARVANOVÁ, H.: The influence of bursectomy and thymectomy on the primary antibody formation to various antigens. *Folia Microbiol. (Praha)* 14, 171 (1969)
- MASON, H.L., M.H. POWER, E.H. RYNEARSON, L.C. CLARAMELLIE, L.C. LI, H.M. EVANS: Results of the administration of anterior pituitary adrenocorticotrophic hormone to a normal human being. *J. Biol. Chem.* 169, 223 (1947)
- METCALF, D.: Functional interactions between the thymus and other organs. In: *The thymus* (V. Defendi and D. Metcalf, eds.) Philadelphia: The Wistar Institute Press 53, 72 (1964)

- METCALF, D.:** The thymus. (Recent results in cancer research.)
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1966 a
- MICHIE, E.A.:** Oestrogen levels in urin and amniotic fluid in pregnancy with live anencephalic foetus and the effect of intraamniotic injection of sodium Dehydroepiandrosteronesulphate on these levels.
Acta Endocrinol. 51, 535 (1966)
- MILLER, J.F.A.P., P. DUKOR:** Die Biologie des Thymus nach dem heutigen Stande der Forschung.
Karger, Basel-New York 1964
- MÜLLER, G., H. RIEKERT:** Beitrag zur Frage der Placentarinsuffizienz an Hand eines diffusen Chorangioms.
Arch. Gynäk. 204, 78 (1967)
- MOON, H.D.:** Inhibition of somatic growth in castrate rats with pituitary extract.
Proc. Soc. exp. Biol. 37, 34 (1937)
- MORISON, J.E.:** Foetal and neonatal pathology.
Sec. Ed., Butterworths, London 1963
- OSABA, D.:** The functions of the thymus.
Canad. med. Ass. J. 94, 488 (1966)
- REINHARDT, W.O., R.O. HOLMES:** Thymus and lymph nodes following adrenalectomy and maintenance with Na Cl in the rat.
Proc. Soc. exp. Biol. 45, 267 (1940)
- ROTTER, W.:** Die Entwicklung der fetalen und kindlichen Nebennierenrinde.
Virchows Arch. Path. Anat. 316, 590 (1949)
- SADOVSKY, A., A. LAUFER:** Placental changes in early spontaneous abortion.
Obstet. Gynäk. 204, 678 (1961)
- SELYE, H.:** Studies on Adaptation.
Endocrin. 21, 169 (1937)
- SHIMA, S., G. PINCUS:** Effects of adrenocorticotrophic hormone on rat adrenal. Corticosteroidgenese in vivo.
Endocrinol. 84, 1048 (1969)
- SIMPSON, M.E., C.H. LI, W.O. REINHARDT, H.M. EVANS:** Similarity of response of thymus and lymph nodes to administration of adrenocorticotrophic hormone in the rat.
Proc. Soc. exp. Biol. 54, 135 (1943)
- STARK, E., A. GYÉVAI, K. SZALY, ZS. ACS:** Hypophyseal-adrenal activity in combined human foetal tissue cultures.
Canad. J. Physiol. & Pharmacol. 43, 1 (1965)

- STAEMMLER, H.J.: Untersuchungen über die Funktion der fetalen und Neugeborenen Nebennierenrinde.
Arch. Gynäk. 183, 521 (1953)
- STEFENDER, W.: Nebennierenbefunde bei perinatalen Todesfällen, ihre Pathogenese und Bedeutung für die Klinik.
Mschr. Kinderheilk. 115, 320 (1967)
- TEICHMANN, D.: Gewichtskorrelationen bei Neugeborenen und ihre diagnostische Bedeutung für die Neonatalpathologie.
Beitr. path. Anat. 137, 439 (1968)
- TEICHMANN, D.: Histologische Thymusbefunde bei perinatalen Todesfällen.
nicht veröffentlicht, 1968
- TEICHMANN, D.: Organengewichte und Körpergewichte bei Neugeborenen, Gewichtskorrelationen und ihre Bedeutung für die Neonatalpathologie.
Inaug.-Diss. Freie Universität Berlin 1967
- TESSERAUX, H.: Zwanglose Abhandlungen aus dem Gebiete der Inneren Sekretion, Band 9, Physiologie und Pathologie des Thymus.
Barth, Leipzig 1959
- THOMSEN, K.: Zur Fehlentwicklung junger Placentarzotten.
Arch. Gynäk. 185, 807 (1955)
- VILBEE, D.B.: Development of endocrine function in the human Placenta and fetus (first of two parts).
New. Eng. J. Med. 281, 473 (1969)
- VILBEE, D.B., I.L. ENGEL, C.A. VILBEE: Steroid hydroxylation in human fetal adrenals.
Endocrinol. 65, 465 (1959)
- VOGEL, M.: Epikritische und prognostische Placentadiagnostik.
Münch. med. Wschr. 110, 1182 (1968)
- VOGEL, M.: Placentabefunde beim Abort. Ein Beitrag zur Pathomorphologie placentarer Entwicklungsstörungen.
Virchows Arch. Abt. A Path. Anat. 346, 212 (1969)
- VOGEL, M.: Plakopathia diabetica. Entwicklungsstörungen der Placenta bei Diabetes mellitus der Mutter.
Virchows Arch. Path. Anat. 343, 51 (1967)
- WALSER, A., TH. MÜLLER: Die adrenocorticotrope Wirkung eines synthetischen beta 1-24 Corticotropinderivats.
Schweiz. Med. Wschr. 98, 717 (1968)
- WELLS, B.B., E.C. KENDALL: A qualitative difference in the effect of compounds separated from the adrenal cortex on distribution of electrolytes and on atrophy of the adrenal and thymus gland of rats.
Proc. Mayo Clin. 15, 133 (1940)

WERTHMANN, K.: Über den perinatalen Schock.

Inaug.-Diss., Freie Universität, Berlin 1971

WINICK, M., A. COSCIA: Cortisone induced growth failure in neonatal rats.

Pediat. Research 2, 451 (Nov. 1968)



Ich danke Herrn Prof. Dr. med. K. K l o o s für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und für die zu jeder Zeit von ihm und den Mitarbeitern seines Instituts gewährte freundliche Unterstützung.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. med. Leo, der mir bei der Darstellung der Ergebnisse behilflich war, und Fräulein Krause, die mir die Photographien anfertigte.



G. L E B E N S L A U F

Ich wurde am 10. März 1944 in Kirchhain/NL geboren. Im Jahre 1949 revakuierte meine Mutter mit mir nach Ost-Berlin, wo ich auch bis 1959 die dortige Grundschule besuchte. Aus gesellschaftspolitischen Gründen wurde mir der Übergang auf eine weiterführende Oberschule verweigert. Daraufhin verließ ich im Jahre 1959 Ost-Berlin, um meine Schulausbildung nach meinen Wünschen fortsetzen zu können. Hier in West-Berlin besuchte ich von 1959 bis zum Abitur im Jahre 1964 die Eckener-Schule in Berlin-Mariendorf, eine Oberschule wissenschaftlichen Zweiges. Seit dieser Zeit war ich Student an der Freien Universität, Berlin, an der ich alle im medizinischen Studiengang vorgesehenen Prüfungen absolvierte. Das Staatsexamen bestand ich im August 1970. Nach der Beendigung meiner Medizinalassistentenzeit erhielt ich im Oktober 1971 die ärztliche Approbation. Danach beendete ich meine Dissertation.

Druck:

Der Präsident der Freien Universität Berlin
- Universitätsdruckerei -

1 Berlin 41, Kelchstraße 31

